



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
Escola Nacional de Saúde Pública



**AVALIAÇÃO ECONÓMICA DA VACINAÇÃO CONTRA
O VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO 16 E 18
(CERVARIX®):
Análise de custo-utilidade e custo-efetividade
em mulheres dos 26 aos 55 anos em Portugal**

Joana Alves Laborinho

**VII CURSO DE MESTRADO EM GESTÃO DA SAÚDE
PROJETO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM GESTÃO DA SAÚDE**

Orientador: Professor Doutor João Pereira

Co-orientador: Dra. Sofia André

Lisboa, Julho de 2013

AGRADECIMENTOS

Neste trabalho está refletido o contributo de todos aqueles que, diretamente ou indiretamente me ajudaram na realização do mesmo.

Ao Professor Doutor João Pereira por ter aceite ser o meu orientador e acreditar nas minhas capacidades para a realização deste projeto.

À Dra. Sofia André por toda a ajuda e disponibilidade prestadas ao longo do percurso e pelo contributo com o seu conhecimento e experiência. A sua orientação quanto ao caminho a seguir foi fundamental.

Os meus agradecimentos ao Dr. Georges Van Kriekinghe pela disponibilidade, ajuda e prontidão do seu contributo na fase mais difícil do percurso.

À Dra. Isabel Andrade pela ajuda prestada na pesquisa através das bases bibliográficas e na correção bibliográfica.

À minha família pelo estímulo e motivação que possibilitaram a conclusão deste projeto, principalmente aos meus pais por acreditarem e incentivarem a minha valorização académica. E à minha mãe pela atitude positiva que me estimulou a continuar o trabalho.

Ao Vitor agradeço a total ajuda e disponibilidade. Muito obrigado pelo apoio e compreensão demonstrados.

Não poderia deixar de agradecer às minhas amigas por acreditarem no meu sucesso académico.

Não há ninguém que compreenda melhor do que quem está a vivenciar situação idêntica, pelo que agradeço à Sara pela motivação para continuar.

RESUMO

O cancro do colo útero representa um importante problema de saúde pública em Portugal: é o terceiro cancro mais frequente nas mulheres entre os 15 e os 44 anos, originando a morte de 346 mulheres anualmente. Contudo, esta patologia é altamente evitável, nomeadamente, através da imunização contra a infeção HPV, que é a causa necessária para o desenvolvimento do cancro.

A elevada prevalência da infeção em mulheres mais velhas sugere que a vacinação poderá ser uma estratégia custo-efetiva mesmo numa faixa etária superior. Para que seja racionalmente ponderada a comparticipação da vacina nestas mulheres é necessária a realização de um estudo fármaco-económico que comprove o custo-efetividade desta intervenção, já que o seu financiamento atual prevê apenas as mulheres não abrangidas pelo Programa Nacional de Vacinação, dos 18 aos 25 anos.

Os objetivos do trabalho são realizar uma revisão da literatura sobre estudos de avaliação económica relativos à prevenção do CCU e avaliar a relação de custo-efetividade de vacinar mulheres contra o HPV entre os 26 e os 55 anos em comparação com a prática clínica corrente, em Portugal. É utilizado o Modelo Global Cervarix® e realiza-se uma análise de custo-utilidade e de custo-efetividade.

Os resultados demonstraram que a vacinação em mulheres dos 26 aos 45 anos poderá ser uma opção custo-efetiva, permitindo um aumento de anos de vida, uma diminuição dos casos e mortes por CCU e um incremento de QALYs. O RCEI variou entre 7.914€/QALY e 29.049€/QALY com a vacinação aos 26 e aos 45 anos, respetivamente, para a alternativa de vacinação mais rastreio *versus* a situação atual de rastreio organizado e oportunístico, em Portugal.

Palavras-chave: cancro do colo do útero, vírus do papiloma humano, vacinação contra o HPV, avaliação farmacoeconómica, análise de custo-utilidade, análise de custo-efetividade.

ABSTRACT

Cervical cancer represents an important public health problem in Portugal: it is the third most frequent cancer in women between 15 and 44 years, leading to the death of 346 women annually. However, this disease is largely avoidable, namely, through the immunization against HPV infection, which is necessary to cause the development of cancer.

The high prevalence of infection in older women suggests that vaccination may be a cost-effective strategy even in an older age group. If public reimbursement of the vaccine in these women is to be considered, it is necessary to perform a pharmacoeconomic study examining the cost-effectiveness of this intervention, since current arrangements permit only women between 18 to 25, not covered by Portuguese National Vaccination Programme, to be reimbursed.

The objectives of this study are to review the literature on economic evaluation studies about the prevention of cervical cancer and to assess the cost-effectiveness of vaccinating women against HPV between 26 and 55 years old compared with current clinical practice in Portugal. The study uses the Global Cervarix[®] Model and carries out cost-utility and cost-effectiveness analyses.

The results demonstrated that vaccination in women 26 to 45 years can be a cost-effective option, allowing an increase in life years, a reduction in cervical cancer cases and deaths and an increase in QALYs. The ICER ranged from 7.914€/QALY and 29.049€/QALY with vaccination at 26 and 45 years, respectively, for the alternative of vaccination plus screening *versus* the current situation of organized and opportunistic screening in Portugal.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, vaccination against HPV, pharmacoeconomic evaluation, cost-utility analyses, cost-effectiveness analyses.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vii
ÍNDICE	ix
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1. INTRODUÇÃO	17
2. ENQUADRAMENTO	21
2.1. Cancro do Colo do Útero e a Infecção HPV	21
2.1.1. Tipos de HPV	28
2.1.2. Tratamento	29
2.1.3. Fatores de Risco	30
2.1.4. Relação da Prevalência do HPV com a Idade	30
2.2. Prevenção do Cancro do Colo do Útero	32
2.2.1. Prevenção Primária	32
2.2.2. Prevenção Secundária	35
2.3. Realidade Portuguesa	38
2.4. Impacto Económico da Doença	43
2.5. Pertinência da Avaliação Económica	44
3. REVISÃO DA LITERATURA	49
3.1. Seleção dos Artigos	49
3.2. Análise Comparativa dos Estudos	50
3.2.1. Técnicas de Análise	50
3.2.2. Desenho do Estudo	53
3.2.3. Comparadores	55
3.2.4. População em Estudo	55
3.2.5. Custos considerados e Perspetiva de Análise	55
3.2.6. Consequências e Rácio de Custo-Efetividade Incremental	57
3.2.7. Análise de Sensibilidade	63
4. METODOLOGIA DE APLICAÇÃO DO MODELO	65
4.1. Análise	65
4.2. Desenvolvimento do Modelo	65
4.3. Principais <i>Inputs</i> do Modelo	67
4.3.1. Coorte	67
4.3.2. Características da Vacina	67
4.3.3. Rastreio	68

4.3.4.	Utilização de Recursos e Custos.....	68
4.3.5.	Valorização das Consequências	69
4.3.6.	Probabilidades de Transição.....	70
4.3.7.	Distribuição dos genótipos de HPV	70
4.3.8.	Taxa de Atualização.....	71
4.4.	Avaliação do Impacto da Incerteza sobre os Resultados	71
4.5.	Medição do Resultados.....	73
5.	RESULTADOS.....	75
5.1.	Análise de Sensibilidade	77
5.1.1.	Variáveis Gerais.....	78
5.1.2.	Variáveis Relacionadas com o Rastreo	79
5.1.3.	Variáveis Relacionadas com a Vacinação.....	79
6.	DISCUSSÃO	81
7.	CONCLUSÃO	87
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
	ANEXOS	101
	Anexo 1 – Resumo dos Estudos de Avaliação Económica	103
	Anexo 2 – Características do Teste Papanicolau	111
	Anexo 3 – Custos	112
	Anexo 4 – Utilidades	114
	Anexo 5 – Probabilidades de Transição.....	115
	Anexo 6 – Análise de Sensibilidade Univariada	117

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 – Classificação do CCU	27
Quadro 2.2 – Classificação epidemiológica dos tipos de HPV	28
Quadro 2.3 – Indicação terapêutica das vacinas Gardasil® e Cervarix®	33
Quadro 2.4 – Preço de venda ao público e percentagem de comparticipação das vacinas ..	42
Quadro 4.1 – Distribuição dos genótipos de HPV	71
Quadro 4.2 – Variáveis testadas na análise de sensibilidade univariada	72
Quadro 5.1 – Resultados de uma coorte única com vacinação aos 26 anos	76
Quadro 5.2 – Resultados de uma coorte única com vacinação aos 45 anos	77
Quadro A1.1 – Resumo dos estudos de avaliação económica	103
Quadro A1.2 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	104
Quadro A1.3 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	105
Quadro A1.4 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	106
Quadro A1.5 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	107
Quadro A1.6 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	108
Quadro A1.7 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	109
Quadro A1.8 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)	110
Quadro A2.1 – Características do teste papanicolau	111
Quadro A3.1 – Custos	113
Quadro A4.1 – Resumo das utilidades	114
Quadro A5.1 – Probabilidades de transição gerais	115
Quadro A5.2 – Probabilidades de transição específicas para Portugal	116
Quadro A6.1 – Resultados da análise de sensibilidade univariada das variáveis gerais do modelo	117
Quadro A6.2 – Resultados da análise de sensibilidade univariada das variáveis relacionadas com o rastreio	118
Quadro A6.3 – Resultados da análise de sensibilidade univariada das variáveis relacionadas com a vacinação	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Estimativa da incidência do CCU a nível mundial, em 2008	22
Figura 2.2 – História natural do CCU	25
Figura 2.3 – Estimativa mundial da prevalência do HPV específica por idade, em função do nível de desenvolvimento do país	32
Figura 2.4 – Árvore filogenética com as sequências de 118 tipos de papilomavírus.....	34
Figura 2.5 – Taxa de incidência e mortalidade do cancro na mulher, em Portugal, em 2008 (taxa ajustada pela idade)	39
Figura 2.6 – Vacinação universal – esquema recomendado	42
Figura 2.7 – Peso % da despesa total em saúde no PIB, 2010 (ou o ano mais próximo).	44
Figura 2.8 – Componentes da avaliação económica	46
Figura 3.1 – Diagrama da seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura	50
Figura 3.2 – Plano de Custo-efetividade.....	51
Figura 4.1 – Estrutura do modelo	67
Figura 5.1 – RCEI da vacinação dos 26 aos 55 anos	75
Figura 5.2 – Análise de sensibilidade univariada de uma coorte única com vacinação aos 26 anos	78

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE – Análise de custo-efetividade

ACU – Análise de custo-utilidade

ADC – Adenocarcinoma

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AGUS – *Atypical glandular cells of undetermined significance*

AIS – Adenocarcinoma *in situ*

ARN – Ácido ribonucleico

ASC-H – *Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*

ASC-US – *Atypical squamous cells of undetermined significance*

CC – Citologia convencional

CCU– Cancro do colo do útero

CIN – *Cervical intraepithelial neoplasia*

CML – Citologia em meio líquido

DGS – Direção-Geral da Saúde

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EUA – Estados Unidos da América

FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

GSK – *GlaxoSmithKline*

HPV – *Human papillomavirus*

HR-HPV – *High-risk HPV*

HSIL – *High-grade squamous intraepithelial lesion*

ICER – *Incremental cost-effectiveness ratio*

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

IPC – Índice de Preços no Consumidor

LR-HPV – *Low-risk HPV*

LSIL – *Low-grade squamous intraepithelial lesion*

LY – *Life year*

LYG – *Life year gained*

MGC – Modelo Global Cervarix®

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OD – *Odds ratio*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIB – Produto Interno Bruto

PNV – Programa Nacional de Vacinação

PPC – Paridade do poder de compra

QALY – *Quality-adjusted life year*
QVRS – Qualidade de vida relacionada com a saúde
RCE – Rácio de custo-efetividade
RCEI – Rácio de custo-efetividade incremental
RU – Reino Unido
SCC – *Squamous cell carcinoma*
SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SIL – *Squamous intraepithelial lesion*
SNS – Serviço Nacional de Saúde
SPG – Sociedade Portuguesa de Ginecologia
YLL – *Year of life lost*
YLS – *Year of life saved*
YPLL – *Year of potencial life lost*

1. INTRODUÇÃO

No ano de 2008 foram estimados 12,4 milhões de novos casos e 7,6 milhões de mortes por cancro em todo o mundo, e em 2030, perspetiva-se que esta patologia poderá matar mais de 13 milhões de pessoas (sem a existência de qualquer modificação nas taxas atuais) e mais de 17 milhões de pessoas se se verificar um aumento anual de 1% (1).

O cancro do colo do útero (CCU) é o terceiro cancro mais frequente na mulher (2) e representa um importante problema de saúde pública visto ser uma causa comum de morte no sexo feminino (3).

A causa do CCU é atribuída à infeção pelo vírus do papiloma humano (*human papillomavirus* - HPV) (3). A infeção HPV é atualmente considerada uma causa necessária (mas não suficiente) na génese do CCU e nenhum outro cancro humano demonstrou ter umnexo causal tão bem estabelecido (4).

O HPV é responsável por aproximadamente 5% de todos os cancros, mais casos de cancro do que os atribuídos a qualquer outro vírus (3). De facto, determinados tipos de HPV não são apenas a causa necessária para o desenvolvimento de, virtualmente, todos os casos de CCU. Têm também sido demonstrados como uma causa provável de uma substancial proporção de outras neoplasias anogenitais (5) e carcinomas da cabeça e pescoço.

A infeção por HPV é muito comum, sendo que a maioria das mulheres irá ser infetada por HPV genital em algum momento da sua vida (6). Cerca de 90% dos indivíduos que adquirem esta infeção irão ter uma eliminação espontânea do vírus. Contudo, 10% irá ter infeção persistente e um risco aumentado de desenvolvimento do cancro (7).

Em Portugal, de acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), são diagnosticadas 949 mulheres com CCU e 346 morrem desta doença, anualmente (2). E prevê-se que, em 2025, o número de casos aumente para 1.047 e o número de mortes para 409 (8).

O CCU tem uma idade de início mais jovem do que a maioria dos cancros adultos, quando a maioria das mulheres está ativamente envolvida na constituição da sua família e/ou no investimento da sua carreira profissional, tendo um impacto bastante significativo para a sociedade (9).

Acrescido a estes aspetos está o facto de o CCU ser um cancro eminentemente evitável (1). É plausível assumir que, de todas as doenças neoplásicas malignas, o CCU é aquele no qual as iniciativas de prevenção de saúde pública têm sido as mais bem sucedidas no mundo ocidental industrializado (4).

O estabelecimento de uma forte relação entre o HPV e o surgimento de CCU conduziu ao desenvolvimento de duas abordagens para a prevenção deste cancro: através do rastreio da infeção HPV, que visa o diagnóstico de lesões assintomáticas precursoras da doença, e através da imunização contra a infeção HPV, por forma a prevenir o desenvolvimento de tais lesões (4).

Embora, idealmente, a vacinação deva ser administrada antes da exposição ao HPV, mulheres que possam já ter estado expostas ao vírus devem ser vacinadas, pois os indivíduos sexualmente ativos que nunca tenham sido infetados com nenhum dos tipos de HPV alvo receberão completo benefício da vacinação (10). De facto, têm sido conduzidos ensaios clínicos das vacinas contra o HPV em mulheres com idade superior a 24 anos. Não existe razão para esperar que as vacinas não sejam efetivas em mulheres mais velhas, sexualmente ativas, que anteriormente não tenham estado expostas ao genótipo 16 ou 18 (11).

Atualmente, os sistemas de saúde deparam-se com problemas de escassez de recursos face a uma procura crescente de cuidados de saúde (12). E num contexto de escassez de recursos *versus* necessidades ilimitadas, é necessário existirem métodos para determinar a melhor forma de alocar os recursos entre usos alternativos, afetando os orçamentos às intervenções que apresentam os maiores ganhos em saúde por unidade monetária. Drummond enfatiza a ideia referindo que devido às crescentes pressões sobre os recursos utilizados pelos cuidados de saúde, é provável que se tornará, cada vez mais importante, a demonstração de que novas intervenções em saúde são custo-efetivas (13).

O CCU tem um elevado impacto económico, o que, face à escassez de recursos, acresce a necessidade de estratégias de prevenção que possibilitem, cada vez mais, a diminuição da morbilidade provocada pela doença cervical, e consequentemente, dos elevados custos que lhe estão associados. Face à necessidade de uma abordagem sistemática no processo de tomada de decisão, torna-se essencial que exista uma análise comparativa de novas alternativas propostas para a prevenção do CCU e a estimativa do custo de oportunidade de cada uma destas intervenções, de modo a compreender como os recursos poderão ser

alocados da melhor forma. E é neste âmbito que a avaliação económica em saúde assume especial relevância.

As avaliações económicas examinam os custos e consequências de tratamentos ou programas alternativos. No caso da vacinação, a escolha é, normalmente, entre um novo programa proposto e a prática clínica corrente, que poderá ser um antigo programa de vacinação ou a não existência de nenhuma intervenção/programa (13). Desde que a noção de *value for money* se tornou uma importante preocupação nas políticas públicas, análises de todas as consequências da vacinação são cruciais para decisões relativas à alocação de recursos (14).

O *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) enfatiza a ideia anterior, referindo que a vacinação contra o HPV deveria ser avaliada não apenas em termos da sua eficácia, mas também sob o ponto de vista económico. Neste contexto, a avaliação económica tem como objetivo determinar se o custo incorrido pela sociedade para ganhar, por exemplo, um ano de vida ajustado pela qualidade (conhecido internacionalmente como *quality-adjusted life year* (QALY)), devido à vacinação HPV é semelhante à de outras intervenções comumente aceites (15).

Para auxiliar na realização das avaliações económicas, os modelos matemáticos desempenham um importante papel na compreensão do efeito de uma nova intervenção, assim como na identificação das melhores estratégias para a sua introdução (16). Através da comparação dos resultados em saúde e dos custos adjacentes, os modelos de avaliação económica são um instrumento útil para avaliar novas intervenções/programas/tecnologias de saúde, servindo de apoio à tomada de decisão, quanto à adoção da melhor alternativa terapêutica. São igualmente úteis para estruturar o pensamento no que respeita à gestão da doença e no desenvolvimento de orientações clínicas (17).

Os modelos matemáticos têm sido utilizados para avaliar estratégias de gestão da doença, e aqueles que se referem às intervenções de prevenção da doença cervical tem evoluído consideravelmente. Adicionalmente, adaptações destes modelos podem agora ser utilizadas para avaliar se a vacinação contra o HPV é um uso custo-efetivo dos recursos (14).

“Nos últimos anos, o sector do medicamento em Portugal tem assistido a um crescente interesse pela aplicação dos instrumentos de avaliação económica aos produtos farmacêuticos, uma área de estudo também conhecida como Farmacoeconomia” (18). Este crescimento terá tido como principal causa a preocupação dos governos e outros

financiadores com o crescimento da despesa em medicamentos mas também com o facto da existência de um ambiente cada vez mais propício à avaliação motivado pela denominada “medicina baseada na evidência” e pelo reconhecimento de que certas intervenções no sector da saúde tem uma base científica pouco sustentada (18). Portugal foi um dos primeiros países a reconhecer a importância da avaliação económica de medicamentos como apoio à tomada de decisão, nomeadamente, a partir de 1999, quando o Decreto-Lei n.º 305/98, de 7 de Outubro, estabeleceu a necessidade de novos produtos em ambulatório demonstrarem vantagem económica para poderem aceder à comparticipação (18).

Assim sendo, para que seja possível a comparticipação da vacina contra o HPV em mulheres mais velhas, é imprescindível que seja realizado um estudo fármaco-económico que permita avaliar o custo-efetividade da vacinação HPV nestas mulheres.

Os objetivos deste trabalho de projeto são:

- Realizar uma revisão da literatura sobre estudos de avaliação económica relativos à prevenção do CCU;
- Aplicar o Modelo Global Cervarix® (MGC) desenvolvido em parceria pelo grupo Innovus e pela empresa farmacêutica *GlaxoSmithKline* (GSK), realizando uma análise de custo-utilidade (ACU) e uma análise de custo-efetividade (ACE).

Pretende-se avaliar a relação custo-efetividade de vacinar mulheres contra o HPV entre os 26 e os 55 anos em comparação com a prática clínica corrente, em Portugal. A questão de investigação a que se pretende responder é a seguinte: **Será que a vacina Cervarix® utilizada em mulheres na faixa etária dos 26 aos 55 anos irá adicionar benefícios suficientes para a saúde que justifique os seus custos quando comparada com a prática corrente de rastreio do cancro do colo do útero?:**

- Quais os benefícios esperados?
- Qual a razão de custo-utilidade?
- Serão os resultados robustos à luz do conhecimento de parâmetros-chave?

2. ENQUADRAMENTO

2.1. Cancro do Colo do Útero e a Infecção HPV

O CCU é o terceiro cancro mais comum diagnosticado e a quarta principal causa de morte por cancro nas mulheres em todo o mundo (19). Em 2008, a IARC estimou cerca de 530 mil novos casos e 275 mil mortes por CCU (2). Comparativamente aos últimos dados da IARC, de 2003, que revelaram a existência de, anualmente, mais de 470 mil novos casos e 230 mil mortes por CCU (20), verificou-se um acréscimo tanto a nível da incidência desta patologia como da mortalidade causada pela mesma.

A título demonstrativo, é de referir uma meta-análise realizada por Li, Franceschi, Howell-Jones, Snidjers e Clifford, com o objetivo de atualizar meta-análises anteriores no que concerne à distribuição do tipo de HPV no CCU invasivo nas diferentes regiões mundiais, que utilizou uma amostra de 243 estudos, de um período de 4 anos (de 2006 a 2010), que incluíram 30.848 CCU invasivos (21). Este resultado foi comparado com o obtido numa meta-análise de Smith *et al.* (22), realizada anteriormente, que tinha utilizado um total de 14.595 casos de CCU invasivo, também de um período de 4 anos (de Janeiro de 2002 a Janeiro de 2006). A diferença no total de CCU invasivos constituiu um aumento de 16.253 novos casos, o que corrobora o significativo aumento da incidência desta doença (21).

Mais de 85% da carga global deste cancro ocorre em países em desenvolvimento (2), o que reflete a falta de medidas de controlo efetivas em muitos países de alto risco (1). As regiões de alto risco incluem a África Oriental e Ocidental, a África Meridional, a África Central, o Sul-Centro Asiático, e a América do Sul (23). O risco é menor na Europa, no Norte da América e na Austrália/Nova Zelândia (figura 2.1).

Apesar de ser um cancro eminentemente evitável, o CCU é a causa *major* de mortalidade e morte prematura entre as mulheres nos seus anos mais produtivos nos países de baixos e médios recursos na Ásia, África e na América Latina (1). Menos de 50% das mulheres afetadas pelo CCU nos países em desenvolvimento sobrevive mais de 5 anos e a taxa de sobrevivência de 5 anos nos países desenvolvidos é de cerca de 66% (24).

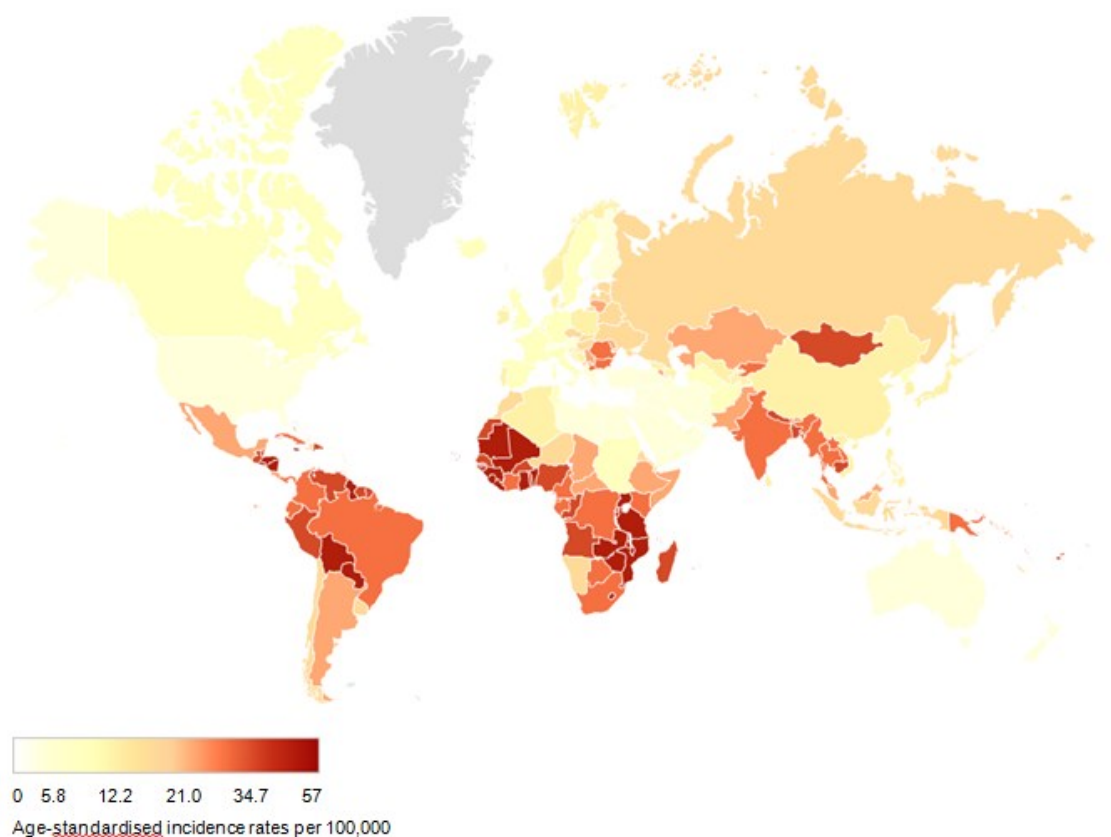


Figura 2.1 – Estimativa da incidência do CCU a nível mundial, em 2008 (2)

O CCU é uma doença que afeta mulheres relativamente jovens sendo, por isso, uma importante causa de perda de anos de vida nos países em desenvolvimento (25). Este cancro contribui para mais de 2,7 milhões de anos de vida perdidos (*year of life lost* - YLL) entre as mulheres dos 25 aos 64 anos, a nível mundial. Comparativamente a outras doenças, o CCU figura em quinto lugar como aquela que mais contribui para o total de YLL, apenas ultrapassado pela Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), pelas condições maternas, pela tuberculose e pelo cancro da mama. E na América Latina/Caraíbas, China, Japão, Ásia oriental, países europeus e Austrália/Nova Zelândia, o CCU é uma causa mais importante de YLL do que a SIDA (26).

A causa principal e necessária para o surgimento do CCU é a infeção persistente com um ou mais tipos oncogénicos de HPV (1). Os Papilomavírus são um grupo de pequenos vírus que infeta diversos animais desde aves a mamíferos, incluindo a espécie humana (27). Existem mais de 130 tipos de HPV identificados (28), (6), (7) e a maioria infeta o epitélio cutâneo originando o desenvolvimento de condilomas da pele; no entanto, aproximadamente 40 infetam o epitélio mucoso do trato anogenital e do trato aerodigestivo

superior (4). Apesar das infeções por HPV resultarem normalmente em lesões benignas, por vezes, a infeção progride para o desenvolvimento de lesões malignas (27).

Atualmente, a infeção por HPV é uma das infeções sexualmente transmissíveis virais mais comuns em todo o mundo, pelo que a maioria dos indivíduos sexualmente ativos são infetados com este vírus em algum momento da sua vida (7). Estima-se que, aos 50 anos de idade, 80% das pessoas sexualmente ativas tenham sido infetadas por, pelo menos um, genótipo de HPV (29).

Uma meta-análise realizada por Sanjosé *et al.* estimou que 10,4% das mulheres com citologia normal, a nível mundial, foram portadoras de ácido desoxirribonucléico (ADN) do HPV cervical: a prevalência foi mais elevada nos países menos desenvolvidos (15,5%) do que nos países mais desenvolvidos (10,0%). Segundo os autores, os cinco tipos de HPV mais comuns em mulheres HPV positivas são os 16, 18, 31, 58 e 52, representando 50% do total destas infeções. O HPV 16 é o tipo mais comum (prevalência de 5,2%) seguido do HPV 18 (prevalência de 0,9%) (30).

A meta-análise supracitada estimou que cerca de 291 milhões de mulheres sejam portadoras de infeção HPV, sendo que 23,3% das mesmas estejam infetadas pelo genótipo 16 e 8,5% pelo genótipo 18 (30).

A relação causal entre a infeção por HPV persistente e o desenvolvimento do CCU e dos seus percursos tem sido inequivocamente demonstrada (31). Os riscos relativos para a associação entre a infeção e o CCU variam entre os 50 e os 150, sendo das relações estatísticas mais fortes alguma vez identificadas na epidemiologia do cancro (5). Um estudo de Woolbomers *et al.* concluiu que a prevalência mundial do HPV nos cancros cervicais é de 99,7% (32).

As infeções anogenitais provocadas pelo HPV são transmitidas principalmente por contacto pele com pele e mucosa com mucosa (33), sendo a transmissão sexual o modo predominante de aquisição do HPV (34).

Estudos epidemiológicos e virológicos indicam que o HPV é caracterizado por uma elevada taxa, tanto de aquisição como de *clearance* (28), sendo esta última cerca de 90% (7). Apesar da generalidade destas infeções serem assintomáticas e resolverem-se espontaneamente num período de dois anos (35), a preocupação surge com a infeção persistente por HPV oncogénico que, no caso concreto do CCU, provoca o desenvolvimento

de lesões pré-cancerosas, uma proporção das quais, se não detetada e tratada, progride para CCU invasivo num período de 10 a 20 anos (1).

Os CCU surgem no epitélio que cobre o colo do útero, particularmente na junção entre o epitélio colunar do endocérnix e o epitélio escamoso do ectocérnix, uma zona de contínua transformação metaplásica, especialmente na puberdade e após a primeira gravidez até à menopausa (1). O local onde ocorre este processo é designado de zona de transformação (34), (36) e é nesta região que o HPV pode causar lesões condilomatosas ou induzir uma transformação neoplásica do epitélio (37).

A infeção pelo HPV pode exprimir-se sob a forma clínica, subclínica ou latente. A manifestação clínica habitual da infeção é o condiloma acuminado. As manifestações subclínicas podem incluir lesões benignas, lesões pré-malignas ou malignas (38). A mais comum manifestação subclínica significativa da infeção persistente por HPV genital é a neoplasia cervical intraepitelial (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) (10). A infeção latente não apresenta manifestação clínica nem histológica, sendo apenas detetada por métodos de determinação do ADN (38).

O conceito e a terminologia das alterações pré-malignas do epitélio cervical evoluíram simultaneamente com o avanço no conhecimento da sua biologia e história natural (38). Na década de 50, quatro grupos de lesões foram individualizados (displasia leve, moderada, grave e o carcinoma *in situ*) (37); no final dos anos 60, Richart apresentou a terminologia da neoplasia intraepitelial cervical para descrever as alterações histológicas do colo do útero: a displasia leve é classificada como CIN1, a displasia moderada como CIN2, e a displasia grave e o carcinoma *in situ* classificados como CIN3 (35).

Em 1988 foi proposto o sistema de classificação de Bethesda para descrever as alterações citológicas, tendo sido introduzido o termo lesão pavimentosa intraepitelial (*squamous intraepithelial lesion* – SIL), a qual atualmente se divide em duas: lesão pavimentosa intraepitelial de baixo grau (*low-grade squamous intraepithelial lesion* – LSIL) e lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau (*high-grade squamous intraepithelial lesion* HSIL). Esta divisão em dois grupos justifica-se pelo facto das LSIL corresponderem basicamente a infeções virais por HPV, em geral autolimitadas e que raramente progridem para carcinoma, e as HSIL corresponderem a verdadeiras lesões pré-malignas, com potencial evolutivo significativo (38). Visto as lesões de alto grau terem um risco de progressão para cancro são consideradas como precursoras do cancro (10). A LSIL reagrupa a infeção HPV e a CIN1 e a HSIL corresponde à CIN2 e 3 (37).

O Sistema de Bethesda é o adotado em Portugal para a classificação das alterações citológicas causadas pelo HPV (39), (40). Acrescido às LSIL e HSIL, este sistema inclui também: células pavimentosas atípicas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of undetermined significance* – ASC-US), células glandulares atípicas de significado indeterminado (*atypical glandular cells of undetermined significance* – AGUS), células pavimentosas atípicas sem excluir lesão intraepitelial de alto grau (*atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion* – ASC-H), adenocarcinoma *in situ* (AIS) e cancro invasivo (39).

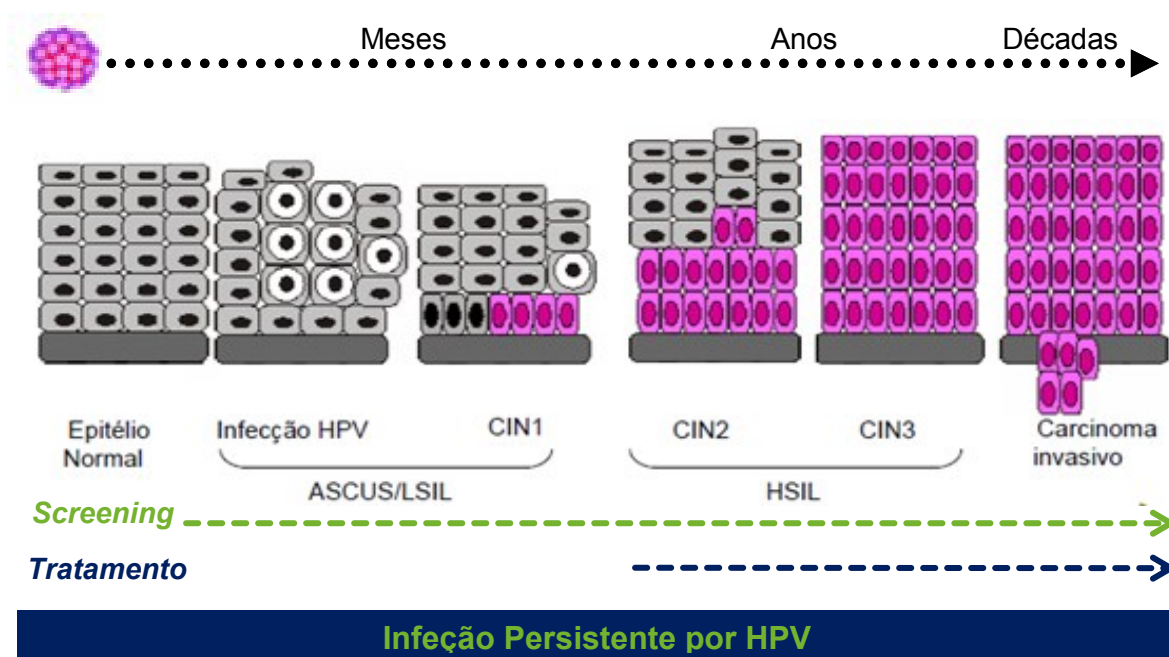


Figura 2.2 – História natural do CCU

Como já referido, as lesões precursoras do colo do útero variam desde a atipia celular até diferentes graus de displasia ou CIN (1). Com alguns anos de infeção pode surgir o desenvolvimento de CIN de baixo grau (CIN1), a qual pode ser eliminada espontaneamente ou progredir para CIN de alto grau (CIN2 ou CIN3) (10). As CIN1 têm uma taxa de regressão espontânea de 60% e de 10% de evolução para CIN2 ou 3 (41). Quanto às CIN de alto grau, apenas uma pequena proporção deste tipo de lesões regride espontaneamente (10) e cerca de 30% a 40% das CIN3 progridem para CCU invasivo (6). O tempo desde a deteção de HPV de alto risco até ao desenvolvimento da lesão CIN3 é entre 3 a 5 anos (6), embora a progressão para cancro invasivo ocorra num intervalo de anos superior, como já referido anteriormente.

Em populações não rastreadas, o pico de risco para o CCU invasivo ocorre mais cedo do que a maioria dos cancros adultos, desde cerca dos 35 aos 55 anos de idade. Esta distribuição é devido ao fato do CCU ser causado por infeções HPV transmitidas principalmente no final da adolescência e início da idade adulta (33). De facto, como afirma a IARC, estudos transversais têm demonstrado repetidamente que as infeções subclínicas do HPV têm uma prevalência muito elevada em indivíduos jovens, contrariamente ao que sucede com o CCU invasivo, que tipicamente se desenvolve na terceira década da vida ou mais tarde (34).

Monk e Tewari referem que a idade média para o diagnóstico de displasia cervical e cancro invasivo é 29 e 47 anos, respetivamente (36). No entanto, de acordo com Nobre e Tomé, vários estudos recentes têm constatado, que durante as ultimas décadas, existiu um aumento significativo da doença pré-invasiva em idades mais jovens, que poderá estar relacionado com a idade jovem no início da atividade sexual, com o aumento da atividade sexual entre os jovens, com o aumento do número de parceiros e com o aumento da incidência das infeções por HPV neste grupo etário (42).

Após o diagnóstico de CCU invasivo, a extensão da doença deve ser determinada para que o tratamento adequado possa prosseguir. A extensão da doença é normalmente classificada por um de vários sistemas de estadiamento. O sistema desenvolvido *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) é o mais utilizado no mundo (43) (quadro 2.1).

Estádios	Descrição dos Estádios
Estadio I	Carcinoma limitado ao colo
IA	Carcinoma pré-clínico (só diagnóstico histológico)
IA1	Invasão do estroma $\leq 3\text{mm}$ em profundidade e $\leq 7\text{mm}$ em extensão
IA2	Invasão do estroma $> 3\text{mm}$ e $\leq 5\text{mm}$ em profundidade e $\leq 7\text{mm}$ em extensão
IB	Carcinoma com dimensões superiores ao estadio IA
IB1	Tumor $\leq 4\text{cm}$
IB2	Tumor $> 4\text{cm}$

Estadio II	Carcinoma estende-se para além do colo, mas não atinge a parede pélvica e/ou carcinoma invade a vagina mas não o 1/3 inferior da vagina
IIA	Carcinoma \leq 4cm de maior eixo não infiltra o paramétrio
IIB	Carcinoma $>$ 4cm de maior eixo não infiltra o paramétrio
Estadio III	Carcinoma invade o 1/3 inferior da vagina e/ou estende-se à parede pélvica
IIIA	Invasão do 1/3 inferior da vagina
IIIB	Extensão à parede pélvica, e/ou hidronefrose, e/ou rim não funcionante
Estadio IV	Carcinoma invade a mucosa da bexiga e/ou do recto e/ou estende-se para além da pelve
IVA	O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do recto
IVB	Metástases à distância incluindo metástases ganglionares inguinais

Quadro 2.1 – Classificação do CCU (44)

Outro sistema de estadiamento muito comum utilizado para a classificação do cancro é o sistema TNM. Esta classificação é baseada na extensão do tumor, no grau de disseminação para os gânglios linfáticos e na presença de metástases (45).

Os dois maiores tipos histológicos de CCU incluem os carcinomas de células pavimentosas (*squamous cell carcinoma* – SCC) e os adenocarcinomas (ADC) (46). Os SCC são o tipo mais comum (25), (1), representando cerca de 85-90% dos casos, e os ADC são menos comuns (25). Os ADC, os carcinomas adenoescamosos, entre outros, constituem os restantes 10% a 15% (1).

A título demonstrativo, uma análise realizada por Muñoz *et al.* com o objetivo de determinar as variações geográficas em termos da distribuição do tipo de HPV no CCU, revelou um total de 3.012 casos de SCC e 204 casos de ADC/carcinomas adenoescamosos (47).

O HPV está também associado a outros cancros anogenitais além do CCU (vaginal, vulvar, peniano e anal) (8), (10), e embora não tão frequentes como o CCU, a sua associação com o HPV torna-os potencialmente preveníveis e objeto de estratégias de prevenção similares às utilizadas para o CCU (8). Acrescido aos condilomas anogenitais, o HPV causa também papilomas orais e da laringe (36), sendo os HPV 6 e 11 responsáveis por quase 100% da

papilomatose respiratória recorrente (48). E aproximadamente 15% a 20% dos casos de cancro da cabeça e pescoço estão associados ao HPV (8).

Gillison, Chaturvedi e Lowy referem que existem ainda outros cancros com potencial hipótese de associação ao HPV (por exemplo, cancro da próstata, da mama, do cólon, do pulmão e do esófago), embora careçam de evidência molecular e epidemiológica que os permita associar ao HPV (49).

2.1.1. Tipos de HPV

Os HPV são classificados como HPV de baixo risco (*low-risk HPV* – LR-HPV) ou HPV de alto risco (*high-risk HPV* – HR-HPV) com base no seu potencial para a oncogénese (7). Os HR-HPV genitais são frequentemente associados ao desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas do epitélio cervical (50) e os LR-HPV são maioritariamente encontrados nas lesões benignas da área anogenital (condilomas genitais, bem como uma grande proporção de LSIL) (5). Apesar de não existir concordância na literatura, a IARC indica que, atualmente, dezasseis tipos têm sido classificados como HR-HPV (28). No entanto, para o presente trabalho foi adotada a classificação de Muñoz, Castellsagué, Berrington de González e Gissmann (51):

Grupo	Tipos de HPV
Alto risco estabelecido	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Alto risco provável	26, 53, 66, 68, 73, 82
Baixo risco estabelecido	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Nota: Alto risco estabelecido – tipos de HPV cujos *odds ratio* (ORs) foram baseados em 10 ou mais casos positivos de cancro do colo do útero em relação ao tipo de vírus analisado. Alto risco provável – tipos de HPV cujos ORs foram baseados em 9 ou menos casos positivos de cancro do colo do útero relativamente ao tipo de vírus em análise. Baixo risco estabelecido – tipos de HPV com ORs moderadamente elevados, mas com o limite inferior do intervalo de confiança a 95% abaixo de 1, ou aqueles tipos de HPV que foram detetados apenas entre mulheres do grupo controlo e não em mulheres com cancro do colo do útero.

Quadro 2.2 – Classificação epidemiológica dos tipos de HPV (51)

De acordo com Sanjosé *et al.* e Li, Franceschi, Howell-Jones, Snijders e Clifford, os HR-HPV mais frequentes são os 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 (52), (21), contribuindo para cerca de 91% dos CCU invasivos (52). O HR-HPV 16 é o mais comum, com uma prevalência de 55%, seguido do HR-HPV 18 (prevalência de 15%) (22). De facto, a infeção com o HPV 16 tem mais probabilidade de persistir do que com os outros tipos de HR-HPV, o que reflete o elevado valor preditivo positivo do tipo 16 para a neoplasia (53). Em conjunto, os HPV 16 e

18 são responsáveis por cerca de 70% dos CCU invasivos (52), (21) e por 52% das HSIL (22).

A meta-análise realizada por Li, Franceschi, Howell-Jones, Snijders e Clifford em diferentes regiões mundiais (África, Ásia Oriental, Ásia Ocidental/Central, Europa, América do Norte, América do Sul/Central e Oceânia) confirmou que o HPV 16 é o tipo mais comum em todas as regiões analisadas (variando entre 52% em África e 67% na Ásia ocidental/central) e o HPV 18 o segundo genótipo mais frequente (variando entre 14% na Ásia oriental e 20% na Oceânia) (21).

Os HPV 6 e 11 são os LR-HPV responsáveis por cerca de 90% dos condilomas genitais (33), (36).

A prevalência do HPV é significativamente maior nos casos de SCC do que nos casos de ADC e carcinomas adenoescamosos (22), (21). O estudo de Li, Franceschi, Howell-Jones, Snijders e Clifford revela uma prevalência de 90,9% e de 82% nos casos de SCC e nos casos de ADC/carcinomas adenoescamosos, respetivamente. Relativamente à contribuição dos HR-HPV 16 e 18 para os diferentes tipos de CCU é a seguinte: no caso do SCC, o tipo 18 tem uma prevalência de 13,2% e o tipo 16 de 59,3%, enquanto que nos casos de ADC/carcinomas adenoescamosos, o tipo 18 apresenta uma prevalência de 36,8% e o tipo 16 de 36,3% (21). Por sua vez, Sanjosé *et al.* refere os genótipos 16 e 18 contribuem para 81,5% das infeções detetadas em adenocarcinomas (30).

2.1.2. Tratamento

O objetivo da terapêutica da CIN é interromper a progressão da doença para cancro invasivo. “A decisão de tratar e a escolha dos tratamentos deve ser baseada na história natural das lesões, na segurança do diagnóstico citológico e histológico e na disponibilidade do seguimento.” Os tratamentos podem ser do tipo destrutivo ou excisional; em ambos os casos deve ser pretendida a remoção/destruição da zona de transformação na sua totalidade. Os métodos destrutivos são a diatermocoagulação, a vaporização LASER CO2 e a criocoagulação (crioterapia), e o método excisional é a conização (40).

O diagnóstico de CCU invasivo requiere o encaminhamento imediato para tratamento definitivo: cirurgia ou radioterapia, com ou sem quimioterapia (1). No entanto, a decisão terapêutica é influenciada pelo prognóstico da doença, pela capacidade técnica da instituição e pela preferência do utente. Nos estadios precoces (IA1, IA2 e IB1 < 2cm) pode

ser efetuada cirurgia conservadora. Nos estadios IB1 e IIA1 tanto a radioterapia como a cirurgia radical são terapêuticas adequadas. Do estadio IB2 ao IVA a quimiorradioterapia é o tratamento preferencial (44).

2.1.3. Fatores de Risco

Como já referido, a maioria das mulheres sexualmente ativas irá, provavelmente, adquirir infecção HPV durante a sua vida. Os determinantes mais importantes para a aquisição do vírus são a idade de início da atividade sexual e o número de parceiros sexuais da mulher ou do seu companheiro durante toda a vida (28).

A infecção com um HR-HPV é considerada necessária para o desenvolvimento de CCU, embora não suficiente para o surgimento do mesmo, pois a maioria das mulheres com esta infecção não desenvolve cancro (10). O fator de risco mais importante para o desenvolvimento das lesões precursoras do CCU é a infecção persistente (10).

No entanto, como a maioria das anormalidades cervicais causadas pela infecção HPV tem uma baixa probabilidade de progressão para CIN de alto grau ou cancro cervical (uma vez que a maioria regride espontaneamente), outros fatores, atuando em conjunto com o HPV, podem ser necessários para a progressão da doença (1).

Existem vários outros fatores de risco ou cofatores suscetíveis de participarem no processo de doença, e segundo Muñoz, Castellsagué, Berrington de González e Gissmann, dividem-se em três grupos: cofatores ambientais ou exógenos, incluindo contraceção hormonal, tabagismo, paridade e co-infecção com outros agentes sexualmente transmissíveis; cofatores virais, como a infecção por tipos específicos, co-infecção com outros tipos de HPV, variantes de HPV, carga viral e integração viral; e cofatores intrínsecos (do próprio hospedeiro), incluindo hormonas endógenas, fatores genéticos e outros fatores relacionados com a resposta imune (51).

2.1.4. Relação da Prevalência do HPV com a Idade

Muitos estudos epidemiológicos demonstraram uma relação de diminuição da prevalência do vírus com o aumento da idade (54), (5), (55). O padrão da infecção é consistente com a existência de um pico de prevalência em mulheres jovens com idade inferior a 25 anos, seguido por um declínio esperado, e posteriormente, um novo aumento da prevalência da infecção no período pós-menopausa (5), (6). O primeiro pico de prevalência, que se inicia pouco depois do começo da vida sexual para a maioria das mulheres, é geralmente

atribuído a um nível elevado de atividade sexual com múltiplos parceiros e à existência de imunidade viral baixa (6).

Apesar da razão para a existência de um menor segundo pico da prevalência da infecção não ser clara, poderá estar relacionado com:

- Modificações no comportamento sexual, nomeadamente, novos parceiros sexuais numa idade mais tardia, o que poderá resultar na aquisição de novas infeções (5), (56);
- A reativação de infeções latentes (adquiridas num período mais cedo da vida) devido a uma perda gradual de um tipo específico de imunidade como resultado de alterações hormonais associadas à menopausa (5), (56);
- Um efeito coorte: as variações na prevalência relacionadas com a idade podem refletir a diferente exposição ao HPV de sucessivas coortes de nascimento. Os costumes sexuais modificaram-se durante as últimas décadas, o que pode ter influenciado a exposição ao HPV de coortes de idade diferente (5), (56). Além disso, diferenças nas coortes relacionadas com os cofatores que podem influenciar a progressão ou resolução da infecção (tais como o tabaco, a paridade e a contraceção oral) podem estar relacionadas com este aumento (57).

Burchell, Winer, Sanjosé e Franco explicitam ainda que, em populações sem um rastreio organizado, um aumento da prevalência da infecção HPV em mulheres de meia-idade pode ocorrer devido à existência de lesões subjacentes não diagnosticadas e não tratadas (57).

A meta-análise de Sanjosé *et al.* corrobora a existência dos dois picos de prevalência do HPV em quase todas as regiões mundiais, com exceção do continente asiático. Como demonstrado pela figura 2.3, a partir dos 25 anos, a prevalência do HPV é maior nos países menos desenvolvidos do que nos países mais desenvolvidos, mas em ambos os contextos é verificado um declínio contínuo com o aumento da idade, até cerca dos 45-54 anos, momento em que a prevalência da infecção aumenta novamente (30).

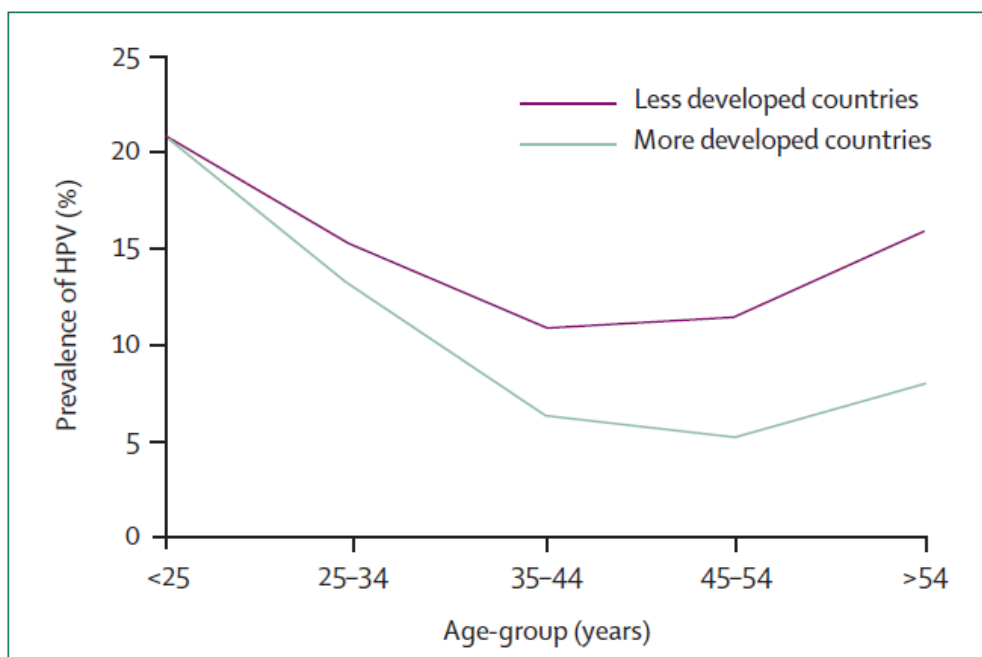


Figura 2.3 – Estimativa mundial da prevalência do HPV específica por idade, em função do nível de desenvolvimento do país (30)

2.2. Prevenção do Cancro do Colo do Útero

Segundo a Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG), a redução da incidência e da mortalidade por CCU só será possível através da adoção de medidas de prevenção primária e secundária. As medidas de prevenção primária são: informação e sensibilização das populações para os fatores de risco associados ao CCU; a vacinação profilática contra o HPV, administrada universalmente e de forma gratuita no Programa Nacional de Vacinação (PNV); e a recomendação da vacinação profilática contra o HPV fora do PNV. A prevenção secundária caracteriza-se por uma única medida, que é a realização do rastreio (40).

É de salientar que a probabilidade de aquisição da infeção HPV pode ser reduzida (mas não eliminada) com o uso de métodos de barreira, nomeadamente, com o preservativo (10). Mesmo com a consistente e correta utilização, este método não protege completamente contra a infeção, pois esta poderá subsistir numa maior área do epitélio genital que não seja coberta pelo preservativo (28), (33).

2.2.1. Prevenção Primária

A prevenção primária através da vacinação oferece uma promissora nova ferramenta para a prevenção do CCU (1). Visto que a maioria dos casos de CCU invasivo e das HSIL são atribuídos aos tipos de HPV 16 e 18, a existência de uma vacina que previna a infeção

contra estes tipos permitirá uma redução da mortalidade e morbidade associadas à doença.

Foram desenvolvidas e aprovadas duas vacinas para uso contra o HPV: a vacina Gardasil® (*Merck, Whitehouse Station, Nova Jérсия, Estados Unidos da América (EUA)*) desenvolvida contra os HPV 6, 11, 16 e 18 e a vacina Cervarix® (*GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica*) que confere imunidade contra os HPV 16 e 18 (58). Ambas as vacinas protegem contra os dois tipos mais comuns de HR-HPV e a vacina Gardasil® protege também contra os dois tipos de LR-HPV (6 e 11) mais prevalentes nos condilomas genitais.

Vacinas	Indicação Terapêutica
Gardasil®	Utilizar a partir dos 9 anos de idade para a prevenção de: - lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina) e CCU causalmente relacionados com alguns tipos oncogénicos de HPV; - verrugas genitais (condiloma acuminado) causalmente relacionadas com tipos específicos de HPV.
Cervarix®	Administração a partir dos 9 anos de idade para a prevenção das lesões pré-malignas genitais (colo do útero, vulva e vagina) e do CCU causalmente relacionados com determinados tipos oncogénicos de HPV.

Quadro 2.3 – Indicação terapêutica das vacinas Gardasil® e Cervarix® (59), (60)

A Gardasil® demonstrou a sua eficácia em indivíduos do sexo feminino dos 16 aos 45 anos de idade e em indivíduos do sexo masculino dos 16 aos 26 anos de idade, e a sua imunogenicidade em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade (59).

Para ambas as vacinas, está recomendado um esquema vacinal de 3 doses por via intramuscular e para nenhuma delas está, atualmente, estabelecida a necessidade de reforços (60), (59).

Os ensaios clínicos têm demonstrado uma eficácia de quase 100% das vacinas na prevenção das lesões cervicais pré-cancerosas contra os tipos alvo da vacina (58). No entanto, um estudo recente, realizado por Malágon *et al.* constatou também a eficácia da proteção cruzada de ambas as vacinas contra os HPV 31, 33 e 45 (58). A figura 2.4 demonstra a relação de proximidade entre os HPVs 18 e 45 e entre os HPVs 16, 31 e 33, o que torna expectável a evidência de proteção cruzada citada anteriormente.

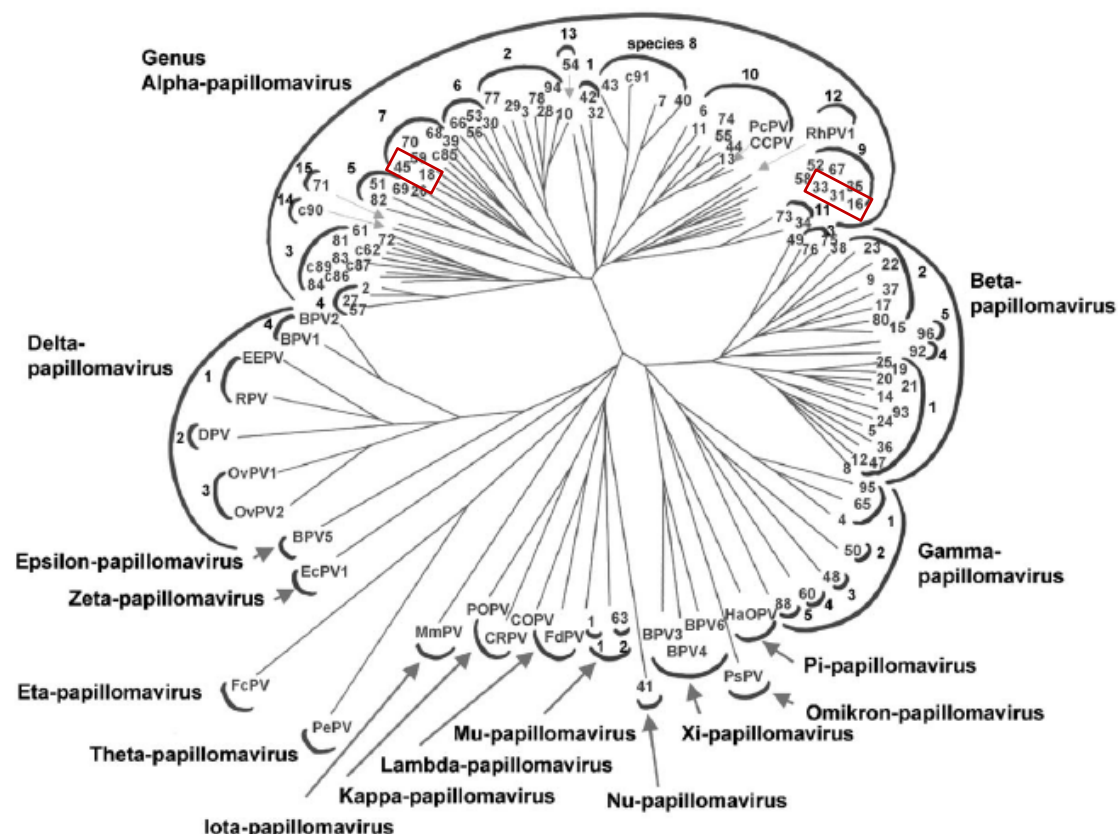


Figura 2.4 – Árvore filogenética com as sequências de 118 tipos de papilomavírus (61)

A Gardasil® foi a primeira a ser introduzida no mercado mundial, em 2006, inicialmente nos EUA e Canadá, e de seguida na Austrália e na Europa. Em Portugal, a Gardasil® está comercializada desde dezembro de 2006. A Cervarix® foi comercializada na Europa em setembro de 2007, em Portugal em outubro do mesmo ano (39) e nos EUA em outubro de 2009.

De modo a providenciar proteção máxima, as vacinas contra o HPV necessitam de ser administradas anteriormente ao início de qualquer atividade sexual (11), nomeadamente antes da exposição ao HPV. As vacinas contra o HPV foram projetadas para prevenir a infeção por HPV, e por conseguinte, proporcionam a maior proteção se administradas antes da infeção ocorrer, nomeadamente, a raparigas pré-adolescentes antes do início da sua atividade sexual. Por isso mesmo, a implementação de programas nacionais para vacinar todas as pré-adolescentes é uma importante estratégia de controlo do CCU (9).

Idealmente, a vacina contra o HPV deveria ser administrada antes da potencial exposição através do contacto sexual, contudo, pessoas que possam já ter estado expostas ao vírus devem ser vacinadas, pois os indivíduos sexualmente ativos que nunca tenham sido

infetados com nenhum dos tipos de HPV alvo das vacinas irão receber completo benefício da vacinação (10).

Têm sido conduzidos ensaios clínicos de ambas as vacinas em mulheres mais velhas. Tendo como base informação (*abstracts*) apresentada em conferências internacionais, a Cervarix® demonstrou ser imunogénica e bem tolerada em mulheres até aos 55 anos de idade (11). E a vacina Gardasil® demonstrou ser eficaz em mulheres dos 24 aos 45 anos (62). Não existe razão para esperar que as vacinas não sejam seguras, imunogénicas e efetivas em mulheres mais velhas, sexualmente ativas, que anteriormente não tenham estado expostas ao genótipo 16 ou 18 (11).

A vacinação poderá providenciar benefício individual significativo, especialmente nas mulheres com um número relativamente modesto de contatos sexuais anteriores, bem como naquelas que irão ter novas exposições sexuais (11), tendo em consideração a elevada prevalência dos HPV 16 e 18 nas diferentes populações, e consequentemente, a elevada probabilidade de uma mulher sexualmente ativa contrair uma infeção com alguns destes dois HR-HPV.

É de frisar que as vacinas contra o HPV não protegem contra todos os tipos de HPV oncogénicos, pelo que o rastreio continua a ser essencial mesmo nas mulheres que tenham sido vacinadas (9). Acrescido a este aspeto está o facto do impacto da vacinação na incidência do CCU só se verificar a médio/longo prazo, pelo que é necessário incentivar a realização de programas de rastreio organizado cujos resultados na redução da doença se verificam a curto prazo (63). Em conjunto, o rastreio e a vacinação contra o HPV irão fornecer a melhor proteção contra esta patologia altamente preventiva (9).

2.2.2. Prevenção Secundária

A prevenção secundária tem como objetivo o diagnóstico precoce da doença em indivíduos assintomáticos e aparentemente saudáveis, os quais constituem a generalidade da população (64). De todos os tumores malignos, o CCU é aquele que mais efetivamente pode ser controlado através do rastreio (28). O objetivo do rastreio como ferramenta de controlo do cancro é diminuir a prevalência de cancro na população através da descoberta da doença latente nos seus estadios iniciais e tratá-la de forma mais eficaz do que se diagnosticada mais tarde, aquando do surgimento dos sintomas (65). No caso concreto do CCU, o objetivo dos programas de rastreio é reduzir a mortalidade e a incidência da doença, através da identificação de mulheres com lesões cervicais pré-cancerosas e cancro invasivo

no estado inicial e tratar estas mulheres de forma adequada (34). De facto, alterações iniciais no colo do útero, especificamente as CIN, podem ser detetadas anos antes do desenvolvimento do cancro invasivo através de testes de rastreio (1).

De acordo com a SPG, são considerados dois tipos de rastreio: o rastreio organizado, com base populacional e o rastreio oportunístico (40). O rastreio organizado deve ser considerado uma medida de saúde pública e abranger toda a população nacional (40) e define-se como “uma intervenção de Medicina Preventiva, mediante aplicação sistemática de uma técnica de rastreio previamente validada, que tem como objetivo reduzir a mortalidade que uma determinada doença, muito prevalente, provoca numa comunidade” (38). A fase prolongada de latência até ao surgimento de CCU, conjugada com a existência de testes adequados, tornou este cancro elegível para ser integrado em programas de rastreio (39). O rastreio organizado é tanto mais eficaz quanto a percentagem de população que abranger, devendo esta ser sempre superior aos 70%. De acordo com as *guidelines* europeias em vigor, o rastreio organizado do CCU deve continuar a recorrer à citologia como teste preferencial e deve ser iniciado entre os 25 e os 30 anos e terminar aos 65 anos, com uma periodicidade de 3 a 5 anos (40).

Por sua vez, o rastreio oportunístico faz parte dos cuidados personalizados de saúde e designa um ato que é realizado no âmbito de uma consulta e sem periodicidade definida (40), dependendo da iniciativa da mulher ou do médico (28). Relativamente ao início deste tipo de rastreio, visto o CCU ser raro antes dos 20 anos e nos primeiros três anos de atividade sexual, deve ser desencorajado o rastreio oportunista antes desta altura. Quanto ao fim do rastreio, embora o risco de desenvolvimento de CCU após os 65 anos, em mulheres com três citologias negativas, seja bastante reduzido, o aumento da esperança média de vida atual impede a determinação de uma idade limite para o fim deste tipo de rastreio (40).

Visto que a maioria dos casos de CCU ocorre em mulheres não rastreadas, captar estas mulheres é um objetivo prioritário. No entanto, um dos grandes problemas do rastreio oportunístico é que não envolve um número significativo da população alvo e muitas vezes repete de forma excessiva citologias em mulheres de baixo risco, o que conduz a um aumento de custos sem garantia de qualidade (38). Foi demonstrada uma evidente diminuição da incidência e mortalidade por CCU em países e áreas largamente implementados com programas de rastreio organizado, comparativamente a países sem rastreio ou apenas com rastreio oportunístico (28). Deste modo, o rastreio organizado deve ser incentivado e desenvolvido em detrimento do rastreio oportunístico, por ser mais

abrangente, equitativo, económico e permitir o controlo de qualidade padronizada (40). A IARC reforça que o rastreio organizado parece ser largamente mais custo-efetivo que o rastreio oportunístico (28).

O rastreio citológico, com intervalos de 3 a 5 anos, pode reduzir a morbilidade e mortalidade por CCU em 80% ou mais, se oferecido num contexto populacional (rastreio organizado) com qualidade assegurada (28).

As lesões no colo do útero podem ser detetadas através de testes de rastreio como a citologia convencional (ou teste de Papanicolau) (CC), a citologia em meio líquido (CML), o teste HPV e a inspeção visual com ácido acético ou solução de Lugol (1).

A citologia convencional existe há mais de 50 anos e é considerada como a principal razão para a redução significativa da mortalidade por CCU que foi constatada na maioria dos países desenvolvidos (55). Este teste envolve a remoção de uma amostra de células do epitélio cervical e a análise da sua morfologia microscopicamente com o intuito de identificar células anormais. Dependendo da gravidade das lesões citológicas detetadas, a mulher irá necessitar de ser reavaliada posteriormente com repetição da citologia, colposcopia e histologia, podendo necessitar de tratamento (28).

Apesar do sucesso, a CC tem limitações importantes. Uma meta-análise revelou que a sensibilidade média desta técnica na deteção de CIN ou CCU invasivo era de 51% e a especificidade média era de 98%. A elevada taxa de falsos positivos é a principal limitação desta técnica (4).

A introdução da CML traduziu-se numa melhoria dos resultados comparativamente à CC, nomeadamente, pela redução das citologias insatisfatórias, pela redução dos falsos-positivos e falsos-negativos, bem como pela menor divergência com os diagnósticos histológicos (40). Esta técnica permite também a realização de outras técnicas diagnósticas (como por exemplo, o teste HPV) na mesma amostra (38). Um inconveniente traduz-se no seu custo direto ser mais elevado (38). Segundo a SPG, a CML deverá ser o método preferencial para o estudo citológico do colo do útero (40).

Como já referido, a incidência do CCU difere entre regiões, particularmente entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento (16). Devido a diferenças no acesso aos cuidados de saúde, o CCU é desproporcionalmente diagnosticado nas minorias e entre mulheres com um estatuto socioeconómico baixo (46). Enquanto que nos países

desenvolvidos o rastreio citológico reduziu significativamente a incidência e mortalidade por CCU, a maioria dos países em desenvolvimento não têm uma infraestrutura adequada para criar programas sustentáveis, resultando numa grande ineficácia deste tipo de rastreio nos contextos com recursos diminutos (66).

Os desafios associados ao desenvolvimento e manutenção dos programas de rastreio organizado em países de com recursos reduzidos tem estimulado a pesquisa de métodos alternativos de rastreio que superam as diversas barreiras identificadas com a realização da abordagem clássica baseada nas três visitas citológicas (67). Sendo o rastreio do CCU restringido pelos recursos financeiros e pela infraestrutura social da sociedade rastreada, optam-se por métodos que são de baixo custo e requerem poucas visitas ao médico. Deste modo, métodos alternativos de rastreio que podem ser implementados rapidamente e de baixo custo, como a inspeção visual, são correntemente utilizados em contextos de baixos recursos (46). As duas abordagens para a prevenção do CCU, alternativas à citologia, mais amplamente estudadas são a inspeção visual com ácido acético ou com solução de Lugol e o teste HPV (67). Segundo Ditzian *et al.* estes dois métodos têm potencial para melhorar a cobertura da população abrangida pelo rastreio e as taxas de follow-up, minimizar a necessidade de tecnologias complexas, e diminuir a carga monetária dos laboratórios com pessoal especializado (66).

O reconhecimento da forte relação causal entre a infeção persistente do trato genital com os HR-HPV e o surgimento de CCU desencadeou o desenvolvimento de sistemas de deteção do ADN ou do ácido ribonucleico (ARN) do HPV (28). Os testes HPV têm sido propostos como uma estratégia complementar ou substituta na deteção precoce do CCU e de lesões precursoras (68). O teste HPV demonstra uma sensibilidade mais elevada que a citologia para a deteção de lesões CIN de alto grau, contudo, uma menor especificidade (69). As características deste teste HPV fazem com que seja um teste de útil utilização quando associado à citologia, aplicado em mulheres com mais de 30 anos (38). A associação da citologia ao teste HPV faz com que a sensibilidade fique próxima dos 100% (40).

2.3. Realidade Portuguesa

Em Portugal, as taxas de incidência e mortalidade do CCU subsistem como as mais elevadas da Europa (70). No país, o CCU é o terceiro cancro mais frequente nas mulheres entre os 15 e os 44 anos, com uma taxa de incidência de 12,2 por 100.000 e uma taxa de mortalidade de 3,6 por 100.000 (2). Comparativamente à taxa de incidência europeia mais

baixa (2,1 por 100.000) apresentada em Malta (71), o número de novos casos em Portugal é elevado.

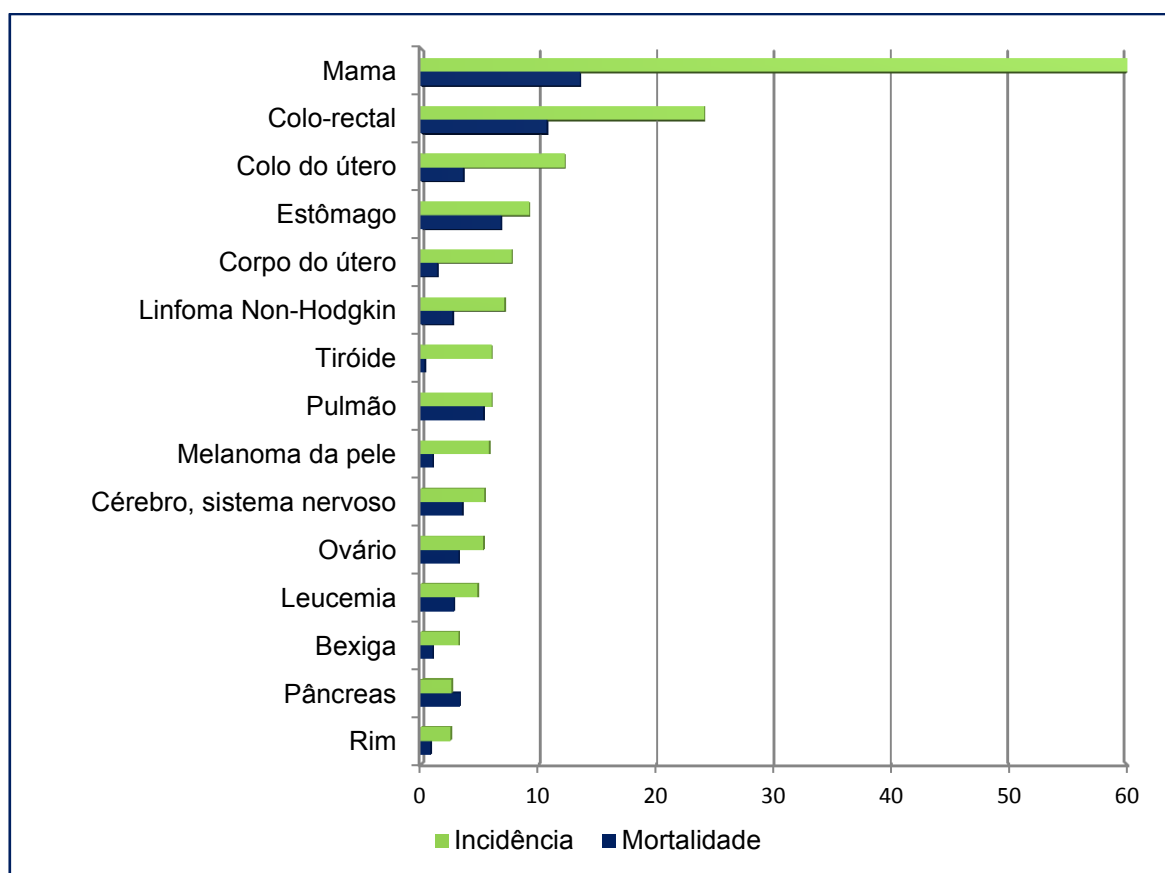


Figura 2.5 – Taxa de incidência e mortalidade do cancro na mulher, em Portugal, em 2008 (taxa ajustada pela idade) (2)

Segundo a Direcção-Geral da Saúde (DGS), em 2009, o CCU contribuiu para 40,3 anos de vida potenciais perdidos (*year of potencial life lost* - YPLL) (por 100.000 habitantes) em Portugal continental. Em 2007, este valor foi de 35 YPLL, comparativamente a 16 YPLL resultantes da média dos cinco melhores países da União Europeia (72).

Os resultados de um estudo realizado por Pista, Freire de Oliveira, Cunha, Paixão e Real a uma amostra de 2.326 mulheres portuguesas (com idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos) indicaram uma prevalência da infeção HPV de 19,4%. Quando extrapolada para a população feminina de Portugal continental (assumindo que existem 3,3 milhões de mulheres entre os 18-64 anos), a prevalência do HPV é de 12,7%. A prevalência de HPV entre as mulheres com diagnóstico de LSIL foi de 81,1%, atingindo os 100% nas mulheres com o diagnóstico de ASC-H ou HSIL (70).

O estudo demonstrou também uma prevalência da infeção de 16,5% em mulheres com citologia normal, resultado este mais elevado do que os reportados por estudos semelhantes conduzidos em Espanha e Itália (cuja prevalência do HPV foi de 9,0%) (70) .

Pista, Freire de Oliveira, Cunha, Paixão e Real verificaram a existência de uma relação estatisticamente significativa entre a prevalência do HPV e a idade. A prevalência da infeção foi maior em mulheres com idade inferior a 25 anos; e foi demonstrada uma diminuição do HPV em mulheres mais velhas, não se tendo observado um segundo pico de prevalência. No entanto, a prevalência da infeção detetada em mulheres entre os 18 e os 49 anos foi mais elevada do que o esperado (22,5%) (70).

No referido estudo foi detetada uma prevalência de 76,5% HR-HPV nas mulheres positivas para o HPV. O tipo de HR-HPV mais comum foi o 16 (19,7%), seguido dos tipos 31, 53, 51, e 66. O HR-HPV 18 esteve presente em 4,4% da amostra. Os genótipos do HPV incluídos na vacina Cervarix® e Gardasil® foram detetados em 24,2% e 32,6% das mulheres HPV-positivas, respetivamente (70).

Um estudo realizado por Medeiros *et al.*, com uma amostra de 608 doentes (diagnosticados e tratados nos Centros de Coimbra e Porto do Instituto Português de Oncologia), demonstrou também uma elevada prevalência do HR-HPV 16 na CIN1 (44,2%), CIN2 (59,3%), CIN3 (77,3%) e no CCU invasivo (80%) (73).

Outro estudo efetuado a uma população de 277 adolescentes e jovens universitárias (entre os 14 e os 30 anos) da região Norte de Portugal revelou uma prevalência da infeção HPV de 16,6% nas mulheres que afirmaram ser sexualmente ativas. Os HPV mais frequentes foram os HR-HPV, tendo sido o tipo 31 o mais comum (15,2%), seguido do 16 (13%), do 53 e do 61 (74).

Um segundo estudo realizado por Pista, Freire de Oliveira, Lopes e Cunha, com o objetivo de estimar a prevalência do tipo específico de HPV em 582 amostras histológicas de CIN2, CIN3 e CCU invasivo de utentes de Portugal continental, indicou uma prevalência global do HPV de 97,9%. Em 96,1% dos 97,9% foi observada a existência de pelo menos um HR-HPV. Os oito genótipos mais comuns foram os 16, 31, 33, 58, 52, 18, 51 e 35. O HPV foi encontrado em 95,5% dos casos de CIN2 e em 99,4% dos casos de CIN3. Relativamente à prevalência do HPV nos casos de CCU invasivo, esta foi de 96,9%, tendo a infeção sido detetada em 98,2% dos SCC e em 85,7% dos ADC. O genótipo 16 foi o HR-HPV mais

comum nos casos de CIN2 (49,7%), nos casos de CIN3 (60,2) e nos casos de CCU invasivo (72,6%) (71).

O estudo anteriormente referido revelou que a idade média dos utentes com CCU invasivo (com HPV positivo) foi de 52,8 anos, enquanto que, nos casos de CIN2 e CIN3, as idades médias foram de 39,4 e 41,2 anos, respetivamente (71).

De acordo com os dados da DGS, em Portugal, o rastreio do CCU continua a ser essencialmente oportunístico; a região Centro constitui, provavelmente, uma exceção (63), visto ter um rastreio de base populacional que se iniciou, segundo a Administração Regional de Saúde do Centro, em 1990 e abrangeu toda a região a partir do ano de 2006 (75). Embora a cobertura da população alvo não tenha sido homogénea e/ou consistentemente elevada ao longo dos anos, a zona Centro apresentava valores de incidência de CCU (de acordo com o Registo Oncológico Regional) mais baixos que os da média do país (63), e segundo Moutinho, este programa de rastreio organizado teve o mérito de conseguir reduzir a taxa de mortalidade por CCU aos melhores níveis europeus (76).

Dados do rastreio realizado na zona Centro entre 1992 e 1995 indicaram que a incidência de citologias anormais (4,5%) e a taxa de deteção de cancros invasivos (0,9/1.000) encontravam-se dentro dos resultados referenciados internacionalmente; foi também verificado um aumento da incidência de lesões pré-malignas que não foi acompanhado de qualquer aumento da incidência e mortalidade por CCU, o que confirmou a eficácia do rastreio organizado (77).

Em 20 de Março de 2008 foi aprovada a introdução da vacina contra o HPV no PNV. A vacina a administrar tem sido a Gardasil® e a vacinação universal de rotina aplica-se às jovens que fazem 13 anos de idade no respetivo ano civil, tendo-se iniciado com a coorte de nascimento em 1995 (13 anos em 2008). A vacinação de rotina foi acompanhada, em 2009, 2010 e 2011 por uma campanha de vacinação dirigida às jovens que completaram 17 anos naqueles anos civis (coortes de jovens nascidas em 1992, 1993 e 1994). As jovens das coortes nascidas em 1995 ou após que não se tenham vacinado na idade recomendada, podem iniciar o esquema de vacinação até aos 18 anos de idade, inclusive (78).

Vacina contra:	Idades								
	0 Nasci- mento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5-6 anos	10-13 anos	Toda a vida 10/10 anos
Tuberculose	BCG								
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3					
Haemophilus influenzae b		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4			
Difteria -Tétano - Tosse Convulsa		DTP _a 1	DTP _a 2	DTP _a 3		DTP _a 4	DTP _a 5	Td	Td
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3			VIP 4		
Meningococo C (a)					MenC 1				
Sarampo - Parotidite epidémica - Rubéola					VASPR 1		VASPR 2		
Infecções por vírus do Papiloma humano (b)								HPV 1; 2; 3 13 anos	

Figura 2.6 – Vacinação universal – esquema recomendado (79)

Apesar da vacinação estar disponível gratuitamente no PNV, é igualmente possível adquiri-la no mercado. A vacina Gardasil® não está comparticipada, no entanto, a vacina Cervarix® tem uma comparticipação de 37%.

Vacina	P.V.P./dose	% de comparticipação
Gardasil®	119,04€	0%
Cervarix®	73,44 €	37%

Quadro 2.4 – Preço de venda ao público e percentagem de comparticipação das vacinas (80)

“A comparticipação da Cervarix® foi limitada a um período limitado no tempo, considerado suficiente para que se atinja uma taxa de cobertura vacinal aceitável nas mulheres nascidas entre 1984 e 1991, com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos, que ficaram excluídas da vacinação contra o papilomavírus humano através do Programa Nacional de Vacinação”. Tendo em consideração a análise farmacoeconómica realizada, a vacinação com a vacina Cervarix® da coorte de mulheres considerada provou ser uma estratégia custo-efetiva (81).

2.4. Impacto Económico da Doença

De acordo com Chesson, Blandford e Pinkerton, citados por Fleurence, Dixon, Milanova e Beusterien, comparativamente a outras doenças sexualmente transmissíveis, as doenças relacionadas com o HPV assumem o segundo lugar em termos de maior impacto económico, sendo apenas ultrapassadas pelas condições originadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (82).

Um estudo realizado por Chesson, Ekwueme, Saraiya, Watson, Lowy e Markowitz com o objetivo de estimar os custos diretos médicos atribuíveis ao HPV nos EUA revelou que o rastreio e o tratamento do CCU têm um custo anual de cerca de 6,6 mil milhões de dólares e de 441 milhões de dólares, respetivamente (83).

Em Itália, os custos anuais estimados para o rastreio do CCU são de 158,5 milhões de euros (sendo a maioria destes custos associados ao rastreio oportunístico) e para o diagnóstico e tratamento das lesões cervicais são de 22,9 milhões de euros (84).

Na Bélgica, um estudo desenvolvido por Annemans *et al.* indicou que o custo total anual do tratamento do CCU é de 6,5 milhões de euros, sendo o custo das lesões CIN (1, 2 e 3) e dos condilomas genitais de 1,97 milhões de euros e de 2,53 milhões de euros, respetivamente (85).

No Reino Unido (RU), o custo anual estimado do serviço nacional de saúde com o tratamento do CCU e com rastreio e tratamento da displasia cervical e dos condilomas genitais, em 2003, foi de 208 milhões de libras, sendo que mais de metade deste valor (138,7 milhões de libras) foi relativo ao rastreio cervical (86).

Em França, um estudo realizado por Arveux *et al.* estimou o custo médio do internamento por CCU, consoante o estadio da doença: 9.164€ (estadio I), 15.999€ (estadio II), 22.697€ (estadio III) e 26.886€ (estadio IV). Os autores revelaram que o custo anual associado ao tratamento dos utentes com CCU é de 43.862.125€, o que corresponde a um custo médio por utente de 13.509€ (87).

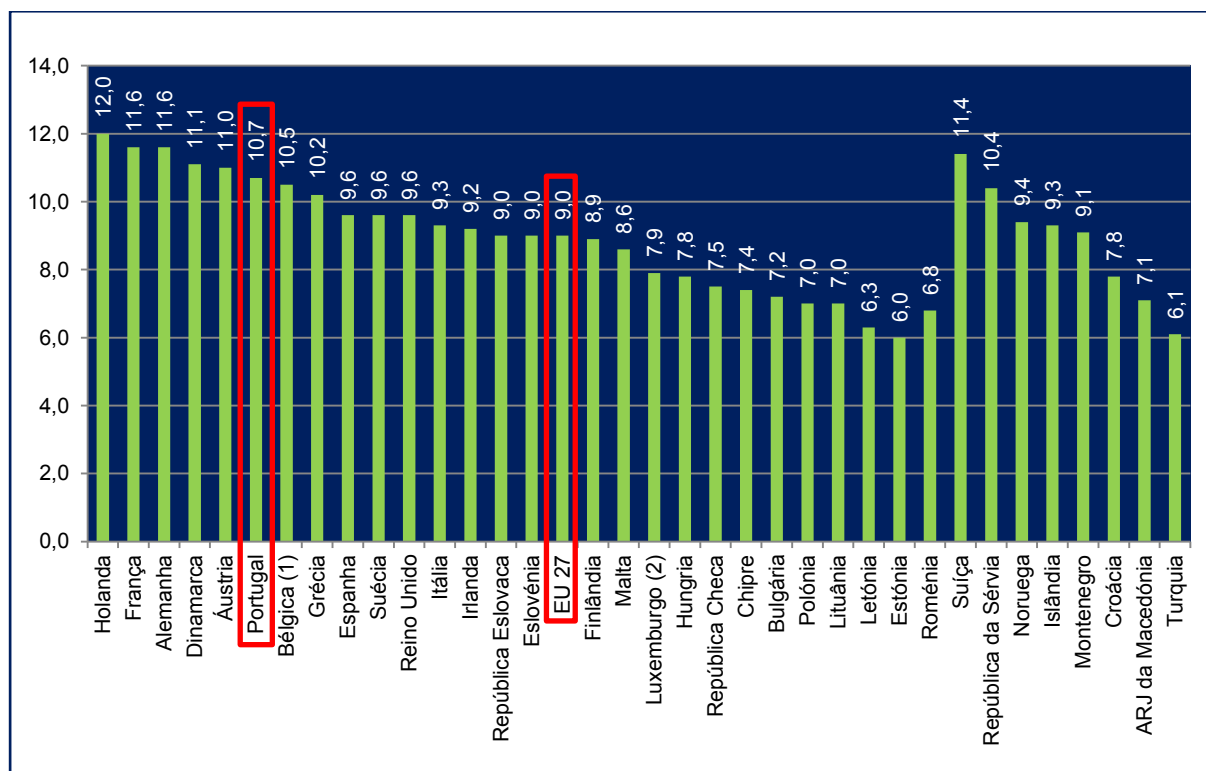
Em Portugal, um estudo realizado por Pereira, Barbosa e Mateus, em 2007, revelou que o custo anual do tratamento do CCU, por mulher, é de 2.311€, e o custo do tratamento da CIN1 e da CIN2/3 no primeiro ano de deteção é de 2.024€ e de 3.559€, respetivamente (17), (88). Posteriormente, em 2009, Santana, Lopes e Costa estimaram o custo do CCU em

8.996€ por utente. Os mesmos autores indicaram que os custos totais anuais com o tratamento dos condilomas genitais são de 5.829.696€ e com a CIN1 e as CIN2/3 são de 2.529.858€ e de 3.474.037€, respetivamente (89).

A diferença nos valores identificados por estes estudos deve-se a diferentes opções metodológicas. Em particular, Pereira, Barbosa e Mateus (17) estimaram os custos de tratamento num horizonte temporal de 6 anos após o diagnóstico, e não apenas no primeiro ano, quando os custos são mais elevados. Esta opção leva a que o custo médio anual seja mais baixo e simultaneamente mais preciso como estimação do impacto económico da doença.

2.5. Pertinência da Avaliação Económica

Portugal regista, com referência ao ano de 2010, um valor de despesa total de saúde, que corresponde a 10,7% do Produto Interno Bruto (PIB). Os países da União Europeia, em média, despenderam 9,0% do PIB em despesas de saúde, no ano de 2010, e o rácio de despesa total em saúde sobre o PIB variou entre 6,0% na Estónia e 12,0% na Holanda (figura 2.7) (90).



(1) Despesa corrente em saúde (excluindo investimentos).

(2) Despesas com saúde destinadas à população segurada, diferente da população residente.

Figura 2.7 – Peso % da despesa total em saúde no PIB, 2010 (ou o ano mais próximo) (90).

Embora Portugal registe um dos mais elevados pesos da despesa de saúde no PIB, apresenta um valor moderado de despesa em saúde *per capita* de 2.097€ PPC. De acordo com o relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico - *Health at a Glance Europe 2012*, no período de 2000-2010, o crescimento médio anual da despesa em saúde *per capita* foi aproximadamente duas vezes maior que o crescimento do PIB *per capita* para a generalidade dos países, nos quais se inclui Portugal (90).

Drummond refere que o aumento dos custos em saúde significa que os prestadores de cuidados terão de justificar cada e todo o procedimento e estratégia que utilizam para a gestão da doença (91). De facto, “os sistemas de saúde modernos estão sujeitos a enormes pressões financeiras”, sendo “cada vez mais importante demonstrar que as novas tecnologias médicas proporcionam ganhos em saúde consistentes e que o fazem a um custo razoável em comparação com uma utilização alternativa de recursos” (92), (93). A metodologia normalmente utilizada para analisar esta questão é a avaliação económica (92).

Num cenário de escassez de recursos como o de Portugal, não é possível satisfazer todas as necessidades da sociedade, sendo necessário, dada a consequente incapacidade de produção de todos os *outputs* desejados, efetuar escolhas em todas as áreas da atividade humana, que devem ser cuidadosamente fundamentadas (94). É importante conhecer como estão a ser empregues os recursos, uma vez que a sua utilização de uma determinada maneira leva ao sacrifício da possibilidade de serem utilizados de outra forma (custo de oportunidade) (95). E no sector da saúde, a questão do estabelecimento de prioridades é especialmente sensível, o que justifica a aplicação da teoria económica aos fenómenos e problemas associados à saúde.

A avaliação económica, contrariamente a outras técnicas de avaliação utilizadas na área da saúde, reconhece as limitações de recursos para fazer face às necessidades, o que a torna fundamental, nos sistemas de saúde modernos, para estabelecer prioridades entre as alternativas que demonstraram efetividade clínica (18), (96).

A avaliação económica de programas de saúde consiste na identificação, medição, valorização e análise comparativa de custos e consequências das alternativas propostas (94), tendo como objetivo final a escolha entre essas diferentes alternativas num cenário de escassez de recursos e a estimação do custo de oportunidade de cada alternativa (95). A aplicação da economia a políticas de saúde pública não implica necessariamente que menos dinheiro deva ser gasto, pelo contrário, implica que os recursos devem ser usados

tão eficientemente quanto possível para maximizar os benefícios em saúde da população (97).

Os estudos de avaliação económica têm sido elaborados por um número cada vez maior de autores pertencentes às universidades, indústria farmacêutica, centros de investigação e empresas de consultoria, nomeadamente, para critérios de financiamento. Isto reflete o facto de que os decisores dos cuidados de saúde estão a colocar um ênfase crescente no *value for money* das intervenções em saúde (91).

Como já referido, nos estudos de avaliação económica, os custos das intervenções de saúde são comparados com as suas consequências, em termos da melhoria no aumento da esperança ou na qualidade de vida e ainda nos ganhos em outros recursos da saúde. Existem diferentes formas de avaliação económica, mas todas têm em comum o facto de compararem alguns *inputs* de um programa de saúde com os seus *outputs* (91) (figura 2.8).

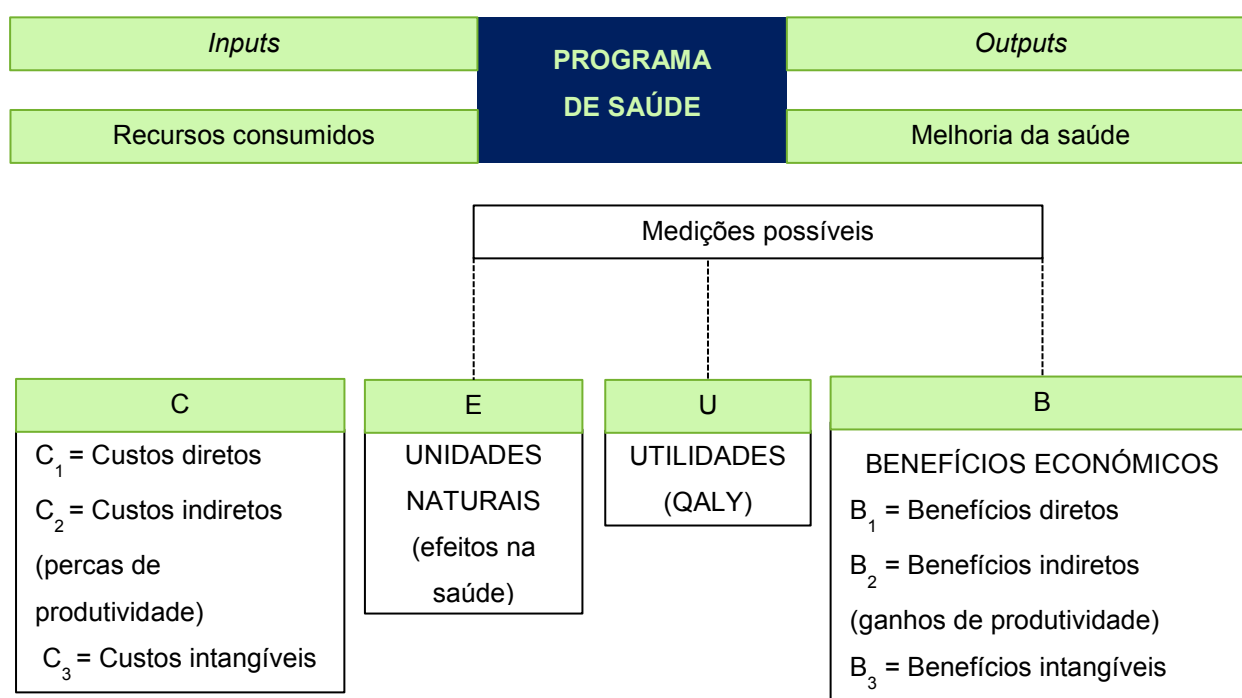


Figura 2.8 – Componentes da avaliação económica (91)

A farmacoeconomia é a área de estudo na qual a avaliação económica é aplicada especificamente aos produtos farmacêuticos. A farmacoeconomia tem como objetivo global o “apoio à tomada de decisão, identificando as intervenções farmacológicas que contribuem para maximizar o bem-estar relacionado com a saúde dos cidadãos, minimizando o custo de oportunidade num contexto de escassez de recursos”, sendo a sua função “identificar, medir e valorizar os custos e consequências das alternativas terapêuticas partindo do juízo de

valor de que os recursos devem ser preferencialmente utilizados na produção de bens e serviços que geram maiores ganhos em saúde, em relação aos seus respetivos custos (...). Os estudos fármaco-económicos são atualmente utilizados em dois contextos principais: “como apoio às decisões sobre prescrição de medicamentos, e como apoio à tomada de decisão por parte das entidades reguladoras” (92).

Em Portugal, desde que o Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, alargou aos medicamentos hospitalares a necessidade de novos produtos demonstrarem vantagem económica para poderem aceder à comparticipação (aspeto que tinha sido introduzido no ambulatório a partir de 1999), os estudos fármaco-económicos nacionais têm sido usados de forma ostensiva para estas decisões (92).

Mas Portugal não foi o único a reconhecer a importância da farmacoeconomia na tomada de decisão, nem o único a adotar esta área de estudo como instrumento de regulação (18). A França, a Alemanha, a Bélgica e o Canadá são exemplos de países onde os estudos fármaco-económicos são utilizados na regulação do mercado do medicamento (98). Nestes países, as autoridades geralmente emitem orientações sobre a elaboração dos estudos (92).

Existem também vários países onde, formalmente, os estudos fármaco-económicos não fazem parte do processo de decisão sobre preços e comparticipação, contudo são utilizados de forma voluntária pela indústria farmacêutica e pelas autoridades reguladoras (92), tais como os EUA, a Dinamarca, a Itália e a Espanha (98).

Em Portugal, o INFARMED publicou em 1998, as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos, documento este constituído pelas seguintes quinze orientações: perspetiva de análise, fontes de dados, comparadores, população em estudo, avaliação do efeito terapêutico, horizonte temporal, técnicas de análise, identificação de custos, medição e valorização dos custos, medição das consequências, análise incremental e total, taxa de atualização, avaliação do impacto da incerteza, modelo de referência para apresentação dos estudos e aspetos éticos e de procedimento (99).

3. REVISÃO DA LITERATURA

O presente capítulo apresenta uma revisão da literatura sobre os estudos de avaliação económica da prevenção do CCU.

3.1. Seleção dos Artigos

Procedeu-se a uma revisão bibliográfica dos estudos de avaliação económica sobre o CCU. A pesquisa foi efetuada através da base de dados Pubmed utilizando o termo “uterine cervical neoplasms” com o *subheading* “economics” do MESH. Foram definidos como critérios de inclusão iniciais: estudos de língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola publicados nos últimos 10 anos.

Com os critérios descritos foram encontrados 259 artigos, dos quais 131 eram estudos de avaliação económica. Estes 131 estudos englobavam 89 estudos de avaliação económica completos e 42 estudos de avaliação económica parciais. Os estudos de avaliação económica parciais eram estudos sobre custos da doença (n=7), estudos sobre custos do tratamento (n=20), análises de custos (n=6), análises de custo-consequência (n=7) e sobre a disposição a pagar (*willingness-to-pay*) (n=2).

Acrescidos aos critérios de inclusão já referidos, foram também definidos os seguintes:

- Estudos de avaliação económica completos;
- Alternativas terapêuticas comparadas:
 - Realização do rastreio *versus* nenhuma intervenção;
 - Realização da vacinação *versus* nenhuma intervenção;
 - Realização da vacinação mais rastreio *versus* a realização do rastreio;
- A população estudada seja europeia ou norte-americana.

Assim, atendendo aos critérios supracitados, dos 259 artigos identificados foram considerados 21 estudos (figura 3.1).

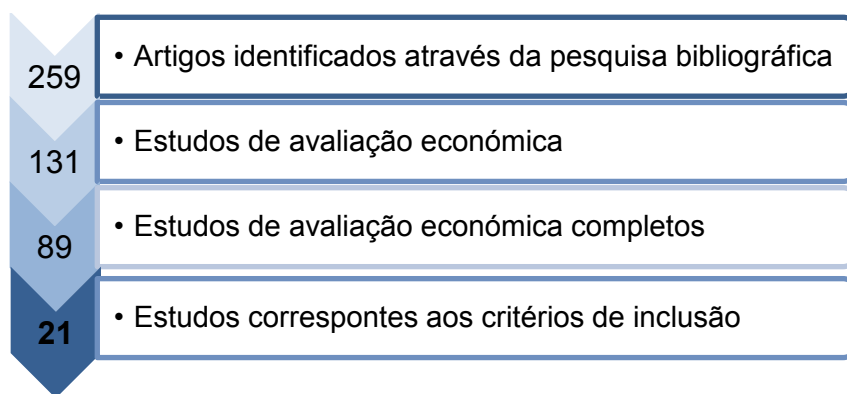


Figura 3.1 – Diagrama da seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura

3.2. Análise Comparativa dos Estudos

Apresenta-se de seguida uma análise comparativa dos 21 estudos selecionados para a revisão da literatura. Em anexo (anexo 1) é apresentado o quadro resumo dos estudos com as suas principais características.

3.2.1. Técnicas de Análise

A maioria dos estudos apresentou uma ACU (n=11), existindo 3 estudos que utilizaram uma ACE e 7 estudos realizaram ambas as análises (ACE e ACU).

A ACE e a ACU são denominadas de estudos de avaliação econômica completos pois medem, valorizam e comparam alternativas terapêuticas em termos dos seus custos e consequências.

A ACE é uma análise que possibilita a determinação da intervenção em saúde que produz os cuidados de saúde mais efetivos a custos suportáveis, dado que para cada uma das alternativas em estudo são identificadas as respetivas efetividades e custos. “A ACE relaciona os custos de diferentes alternativas de tratamento com uma medida comum e única dos seus efeitos que varia de magnitude entre as intervenções em apreciação” (100). Na análise ACE, as consequências são medidas em unidades naturais, tais como o número de casos detetados e o número de mortes evitadas. Uma vez que a ACE é aplicada quando as alternativas comparadas são referentes à mesma doença/condição de saúde (tendo em conta que as consequências comparadas têm de ser comuns), este tipo de análise não permite responder a questões de afetação de recursos entre diferentes condições de saúde (92).

De acordo com Furtado e Mateus, os resultados da ACE são calculados, de um modo geral, em termos de um rácio que relaciona os custos da intervenção com as consequências obtidas pela mesma, o rácio de custo-efetividade (RCE) (100). Uma estratégia com um RCE baixo é preferível a uma estratégia com um RCE elevado. O rácio demonstra quais os usos dos recursos de saúde que providenciam uma maior eficiência em saúde, através da utilização de intervenções que apresentem o rácio de custo-efetividade mais baixo (101).

No entanto, este rácio não permite equiparar os custos adicionais com os benefícios adicionais de uma alternativa de tratamento em relação a outra (ou seja, não permite saber quanto é necessário gastar a mais para beneficiar dos acréscimos previstos em termos de resultados em saúde). Assim, o mais indicado é calcular o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI):

$$RCEI = \frac{C1 - C2}{E1 - E2}$$

onde C1 e E1 representam, respetivamente, o custo e efetividade de uma determinada intervenção, e C2 e E2 o custo e efetividade da intervenção alternativa (92).

“Através do RCEI é possível determinar quanto uma intervenção custa a mais quando comparada com a prática clínica corrente ou com o tratamento padrão” (100).

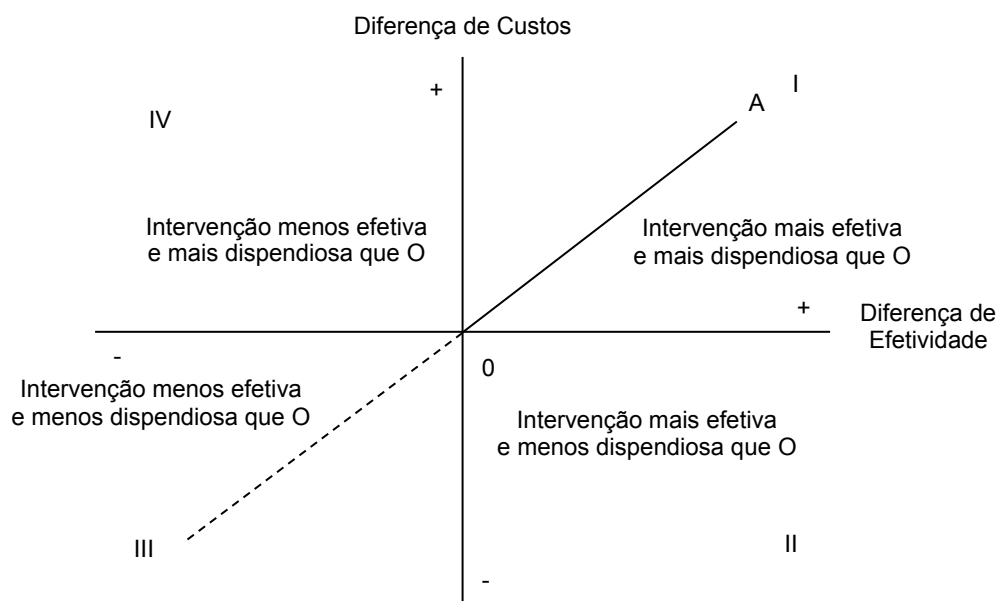


Figura 3.2 – Plano de Custo-efetividade (100)

O RCEI é, caracteristicamente classificado, através do plano de custo efetividade (figura 3.2). O diagrama é constituído por 4 quadrantes. O eixo horizontal representa a diferença em termos de efetividade entre a intervenção em estudo e a nova alternativa terapêutica; por sua vez, o eixo vertical representa a diferença em termos de custos entre as duas alternativas (100).

Caso a intervenção em estudo (A) se encontre no quadrante II, significa que é mais efetiva e menos dispendiosa do que a alternativa O, sendo, deste modo, a alternativa A dominante. Caso se encontre no quadrante oposto – IV – significa que a alternativa A é menos efetiva e mais dispendiosa que a O, sendo, portanto, a alternativa A dominada pela O. “Nos quadrantes I e III a escolha depende de qual o RCEI máximo que o decisor está disposto a aceitar. O RCEI é dado pelo declive da reta que une o ponto O com o ponto A” (100).

É de salientar que alguns autores (particularmente dos EUA) não fazem a distinção entre a ACE e as ACU. No entanto, como refere Pereira e Barbosa, o termo análise de custo-efetividade deve apenas ser utilizado no caso específico de uma avaliação em que as consequências são medidas em unidades naturais (92).

Com o objetivo de avaliar os custos e as consequências de diferentes programas/estratégias terapêuticas, existe cada vez mais a noção de que a análise não deva ser limitada à valorização monetária dos cuidados de saúde consumidos e à quantificação da mortalidade prematura, mas que deva incluir também a morbilidade. Os estudos de avaliação económica que combinam as duas dimensões – duração e qualidade de vida – denominam-se de ACU (102).

A ACU “baseia-se numa visão mais ampla da tomada de decisão sobre afetação de recursos em saúde (...) em que o objetivo global do sector é maximizar a esperança de vida e a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS).” Neste tipo de análise, as consequências são medidas através do uso de utilidades que refletem, em termos numéricos, a QVRS. As consequências são assim expressas em QALYs. Os QALYs são uma medida de utilidade em saúde que representa alterações na mortalidade e morbilidade (92), refletindo, simultaneamente, ganhos na quantidade e na qualidade de vida.

Nestas análises, as intervenções de saúde são “avaliadas com base na razão incremental de *custo por QALY*” e os seus resultados expressam-se através de uma fórmula semelhante ao RCEI na ACE (92):

$$RCEI_q = \frac{C1 - C2}{QALY1 - QALY2}$$

onde C1 e QALY1 representam, respetivamente, o custo e os anos de vida ajustados pela qualidade de uma determinada intervenção, e C2 e QALY2, o custo e anos de vida ajustados pela qualidade da intervenção alternativa (92).

3.2.2. Desenho do Estudo

Todos os estudos analisados são estudos coorte. Um estudo clássico de coortes “pode partir de uma coorte de expostos a um fator de risco e outra coorte de não expostos, e vai registando os novos casos, ou seja a incidência da doença (ou problema de saúde) num período de seguimento predefinido” (103). Os estudos de coorte são também denominados de seguimento ou de incidência, pois seguem a coorte ao longo do tempo, de forma a avaliar se o desenvolvimento de novos casos da doença é diferente entre o grupo de expostos e não expostos. Como os dados colhidos se referem a diferentes pontos no tempo, estes estudos são longitudinais e prospetivos, pois a recolha de dados prossegue com o decorrer do tempo (104).

No caso concreto dos estudos analisados, através de um modelo matemático, avaliam-se as consequências da vacinação ao longo do tempo de uma coorte exposta à vacina. Neste caso, o objetivo não é conhecer os novos casos de doença, mas sim os casos de doença evitados pela vacinação contra o HPV.

Um problema importante que ocorre com os estudos fármaco-económicos, é o facto de, na altura da comercialização de um novo produto, apenas estarem disponíveis dados sobre a eficácia do mesmo (avaliada no contexto de ensaios clínicos integrantes dos respetivos programas de desenvolvimento clínico). A tomada de decisão em saúde pública, ao invés de um foco singular na eficácia, requiere a consideração da efetividade das intervenções (nas suas condições reais de utilização), incluindo a sua viabilidade, probabilidade de sustentabilidade e acessibilidade. No entanto, a avaliação da efetividade de qualquer intervenção de saúde pública de larga escala é difícil devido aos múltiplos componentes inerentes no processo (97). As Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos publicadas pelo INFARMED enfatizam a ideia, referindo que aos estudos de avaliação económica interessam principalmente os dados da efetividade. “Como estes se reportam a condições de prática clínica corrente, é extremamente relevante que a realidade nacional esteja refletida nos dados obtidos” (99).

De facto, avaliar a efetividade de um programa de prevenção de saúde pública é complexo, particularmente quando a evolução da infeção até ao desenvolvimento da doença abrange várias décadas, como sucede no caso da infeção HPV e do CCU (105).

Embora os ensaios clínicos aleatorizados forneçam a mais válida estimativa da eficácia de estratégias preventivas do cancro, apresentam dificuldades económicas e práticas, não tendo a possibilidade de estimar a efetividade das intervenções. Primeiramente, porque como apenas uma pequena proporção da população irá desenvolver a doença e realizar o benefício da intervenção, os ensaios clínicos precisariam que as intervenções fossem aplicadas a populações de grande dimensão de modo a gerar um efeito mensurável. Adicionalmente, vários décadas de observação poderiam ser necessários desde o momento de início da intervenção/programa até que o seu efeito na incidência de cancro pudesse ser mensurável (105), (14). De facto, “os ensaios clínicos realizados para avaliar as terapêuticas para patologias crónicas tendem a apresentar horizontes temporais curtos pois é demasiado dispendioso seguir os doentes durante toda a sua vida”.

Desta forma, é necessário recorrer a métodos de extrapolação para estimar os resultados clínicos num modelo de avaliação económica (100). As técnicas de modelização são uma abordagem metodológica que permite extrapolar a efetividade da terapêutica a partir da eficácia estimada nos ensaios clínicos (99), ou seja, traduzir os resultados de curto prazo dos ensaios clínicos em previsões dos resultados em saúde a longo prazo (14). Nas últimas duas décadas, diversos modelos computadorizados do CCU têm sido desenvolvidos para informar sobre questões específicas relacionadas com a prevenção do CCU (105).

Uma abordagem de decisão analítica que utiliza métodos de modelização computadorizados permite a integração formal de vários tipos de informação diferentes (designadamente biológica, epidemiológica, clínica e económica), a extrapolação de custos e consequências para além do horizonte temporal de um simples ensaio clínico e a comparação/avaliação de múltiplas estratégias potenciais. Estes métodos providenciam uma abordagem rigorosa que possibilita a ligação do conhecimento obtido em estudos empíricos com situações reais. Adicionalmente a servirem de guia no processo de decisão, estes métodos podem ajudar na identificar dos fatores mais importantes que devem governar a decisão, fornecer *insight* sobre como a decisão pode mudar consoante a variação dos valores de parâmetros chave (pois originam uma variação nos RCE), e ajudar na priorização da futura recolha de informação (106).

Relativamente aos modelos elegidos pelos estudos, foram identificados dois tipos: modelos coorte e modelos dinâmicos. A maioria dos estudos utilizou modelos coorte.

3.2.3. Comparadores

“O termo de comparação num estudo de avaliação económica de uma nova estratégia terapêutica deve ter como característica principal ser apropriado”, ou seja, não se pretende que se “escolha um termo de comparação que não é utilizado na prática quotidiana, mas que é favorável à nova estratégia. Entende-se assim como termo de comparação apropriado aquele que de facto é utilizado na prática clínica corrente. Por isso recomenda-se que se utilize como comparador aquela tecnologia/estratégia que é aplicada ao maior número de utilizadores, na mesma indicação terapêutica” (99).

Dos 21 estudos analisados, 17 estudos compararam a estratégia de vacinação mais rastreio com a realização apenas do rastreio (prática clínica corrente) e 3 estudos compararam a realização da vacinação *versus* nenhuma intervenção. Existiu apenas 1 estudo que efetuou duas comparações: primeiramente comparou o rastreio com nenhuma intervenção e depois comparou a realização da vacinação mais rastreio com a realização do rastreio unicamente.

3.2.4. População em Estudo

Todos os estudos que analisaram o custo-efetividade da vacinação utilizaram como população elegível para vacinação a população feminina, no entanto 4 destes estudos (Jit, Choi e Edmunds; Zechmeister *et al.*; Kim e Goldie; Elbasha, Dasbach e Insinga) incluíram também na análise a população masculina. À exceção de um estudo, todos os estudos analisados assumiram que a vacinação era efetuada na adolescência (as idades de vacinação variaram entre os 11 e os 12 anos no caso base), tendo existido alguns estudos que consideraram múltiplos cenários (nomeadamente vacinação aos 13 ou 14 anos e/ou inclusão de programas de repescagem). Apenas o estudo de Kim, Ortendahl e Goldie avaliou o custo-efetividade da vacinação em mulheres adultas (entre os 35 e os 45 anos).

3.2.5. Custos considerados e Perspetiva de Análise

Os custos dos programas de saúde podem ser agrupados em custos diretos médicos, custos diretos não médicos e custos indiretos. Os custos médicos diretos correspondem a medicamentos, consultas, internamentos, urgências, meios complementares de diagnóstico e terapêutica, entre outros (107). Os custos diretos não médicos são os custos suportados pelos doentes com o tratamento (95), como por exemplo despesas incorridas pelo doente e

familiares em deslocações ao hospital (107). “Os custos indiretos estão associados à medição da produtividade perdida por causa de doença, por exemplo, níveis inferiores de produtividade comparativamente a situações em que o indivíduo não está doente, salários perdidos por morte prematura ou por tempo ausente do trabalho por motivo de doença (...)” (107). Segundo Drummond é ainda possível identificar custos intangíveis, como o valor monetário da dor ou do sofrimento, associados com a terapia realizada (91).

A perspetiva selecionada para efetuar um estudo de avaliação económica influencia o tipo de custos a incluir (107). Nos estudos de avaliação económica a perspetiva recomendada a utilizar deve ser a da sociedade, o que implica considerar os custos e as consequências para o doente e para a sua família e, ainda, para terceiros, em particular para os pagadores públicos e privados (99). A perspetiva da sociedade é a mais abrangente, uma vez que abrange todos os custos relativos a todos os indivíduos suscetíveis de ser afetados pela intervenção em estudo (107).

Foi possível conhecer a perspetiva de análise em 20 dos 21 estudos utilizados na revisão da literatura. A maioria dos estudos (n=12) utilizou a perspetiva dos sistemas de saúde, 3 estudos adotaram a perspetiva da sociedade e 5 estudos utilizaram uma perspetiva limitada da sociedade, uma vez que apenas englobaram os custos diretos (médicos e não médicos), não incluindo os custos indiretos.

Tal como os indivíduos, a sociedade prefere obter benefícios no presente do que no futuro e, por sua vez, incorrer em custos no futuro e não no momento presente (107). Num programa de saúde, os custos e consequências de determinado programa de saúde costumam prolongar-se por alguns anos, não se manifestando num só período de tempo. Deste modo, “é necessário encontrar uma forma de «neutralizar» as diferenças existentes na valorização ao longo do tempo” (95), ou seja, é necessário determinar o valor equivalente no momento presente dos custos e consequências que irão ocorrer no futuro. A este processo de cálculo denomina-se de atualização (107).

De facto, como enfatizam as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica, para que as alternativas em análise sejam comparáveis, os custos e as consequências das mesmas devem ser referidos ao mesmo momento, sendo, portanto, necessária a sua atualização, caso ocorram em períodos de tempo diferentes (99). “Assim, num estudo fármaco-económico, para que se possa refletir esta preferência por bens e serviços prestados «agora», é necessário atualizar para o momento presente, quer os recursos gastos, quer os benefícios ganhos no futuro.”

De acordo com as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos todos os custos e consequências devem ser atualizados a uma taxa de 5% e, portanto, os estudos efetuados em Portugal devem seguir esta indicação. Contudo, existe discordância em relação à atualização das consequências; debate-se se estas necessitam da aplicação de desconto, e caso se atualizem as mesmas, se a taxa deva ser diferente da taxa a que se atualizam os custos (99).

De entre os estudos analisados, apenas foi possível conhecer a taxa de atualização utilizada em 18 estudos. Destes, apenas 1 não utilizou taxa de atualização para as consequências, tendo utilizado somente taxa para os custos. Dos 17 estudos que aplicaram taxa de atualização a ambos os custos e consequências, a maioria utilizou uma taxa de 3% para os custos (tendo a taxa variado de 3% a 5%) e uma taxa de 3% para as consequências (tendo a taxa variado de 1,5% a 5%). Assim, na maioria dos estudos (n=10) observa-se a utilização da mesma taxa para atualização de custos e consequências.

3.2.6. Consequências e Rácio de Custo-Efetividade Incremental

A unidade que é utilizada na medição das consequências deve ser claramente identificada. “Nos estudos de custo-efetividade, as consequências devem ser medidas tendo em atenção que o que se pretende avaliar é, em última análise, a contribuição de cada alternativa para a melhoria da saúde dos doentes. Assim, os *endpoints* a considerar devem ser, tanto quanto possível, os que se referem ao impacto das estratégias terapêuticas sobre a duração da vida.” (99). No entanto, dada a dificuldade de quantificar este impacto, indicadores como o número de casos detetados, os anos de vida ganhos, o número de mortes evitadas ou dias livres de eventos clínicos são exemplos de indicadores que podem ser adotados (92).

Nas ACU devem ser apresentados os ponderadores da qualidade de vida e os anos de vida ganhos, sendo que a agregação destes dois elementos deve ser feita de forma transparente (99).

Apesar de nas ACE a abordagem básica ser medir todos os custos e benefícios relevantes e determinar o rácio entre os dois (101), Drummond refere que é habitual argumentar-se que a informação relevante para a tomada de decisão é referente à análise incremental de uma estratégia/programa comparado com a outra. O decisor necessita de saber, com os custos extra, quanto é que se pode ganhar a mais, em termos das consequências desejáveis (91). Ou seja, comparativamente à estratégia corrente, quais os custos e benefícios adicionais que resultarão se a nova intervenção for utilizada (91). As Orientações Metodológicas para

Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos enfatizam a ideia, indicando que os custos e consequências de cada alternativa devem ser sempre apresentados em termos de variação (acréscimo ou decréscimo) relativamente à terapêutica de referência (prática clínica corrente) (99). Portanto, como já referido na secção referente às técnicas de análise, o mais indicado é os resultados das avaliações económicas serem calculados em termos de um RCEI.

De seguida são referidas as consequências em saúde resultantes da avaliação económica realizada pelos autores dos textos analisados, bem como o respetivo RCEI. Como já explicitado anteriormente, alguns estudos realizaram a análise à população feminina e masculina, contudo, visto o objetivo ser reportar as consequências das estratégias de prevenção do CCU, apenas são relatados os resultados referentes à população feminina.

No estudo de Goldie et al. (108) os resultados da análise indicaram que a adição da vacinação ao rastreio, comparativamente à realização apenas do rastreio, permitiria uma redução do risco de CCU entre 46% e 66%, consoante a eficácia da vacina variasse entre 70% e 100%, respetivamente. O RCEI resultante variaria entre 20.600€/QALY (com uma vacina que previna 100% das infeções persistentes contra HPV 16/18) e 33.700€/QALY (com uma vacina que previna 70% das infeções). Os autores concluíram que a estratégia adicional de vacinação tem potencial para ser custo-efetiva.

No estudo de Jit, Choi e Edmunds (109) os resultados demonstraram que, comparativamente à não vacinação, a imunização das raparigas (assumindo que a duração da proteção da vacina é de cerca de 20 anos) permitiu um incremento de 118.146 QALYs, uma redução de 24-93% e de 22-100% de incidência de casos de CCU e de condilomas anogenitais, respetivamente. O RCEI médio resultante foi de 22.500€/QALY. Os autores concluíram que a vacinação de rotina das adolescentes através de um programa escolar poderá ser custo-efetiva se a duração da proteção da vacina durar mais de 10 anos.

No estudo de Suárez et al. (110) os resultados da análise indicam que a estratégia combinada de vacinação e rastreio, comparativamente à realização apenas do rastreio, é custo-efetiva em todas as regiões analisadas: os RCEIs variaram entre 66.687zł/QALY (na Polónia) e 24.799€/QALY (na Irlanda). Esta estratégia permitiu uma redução do número de casos de cancro (entre 496 na Finlândia e 995 na Polónia), uma redução do número de mortes por CCU (entre 185 na Finlândia e 614 na Polónia), bem como um aumento de anos de vida (*life years* - LYs) (entre 0,033 e 0,128 por pessoa, na Finlândia e Polónia,

respetivamente) (sem aplicação da taxa de atualização). Possibilitou ainda um incremento de QALYs (entre 0,011 e 0,022 por pessoa, na Irlanda e na Polónia, respetivamente).

No estudo de Debicki et al. (111) os resultados da análise indicam que, comparativamente à realização apenas do rastreio, a estratégia combinada de vacinação e rastreio seria custo-efetiva em todas as regiões analisadas: os RCEIs variaram entre 31.817\$/LY e 22.532\$/QALY (no Canadá) e entre 39.417€/LY e 31.791€/QALY (em Itália). Esta estratégia possibilitaria uma redução do número de casos de cancro (entre 70,5% no Canadá e 76,9% no RU), uma redução do número de mortes por CCU (entre 71,4% no Canadá e 77,3% no RU), bem como um aumento de QALYs (entre 0,00942 e 0,01143 por pessoa, no RU e Canadá, respetivamente) e de LYs (entre 0,00663 e 0,00876 por pessoa, no RU).

No estudo de Dasbach, Insinga e Elbasha (112) os autores concluíram que, comparativamente à realização apenas do rastreio, a vacinação de rotina das raparigas que não englobasse um programa de repescagem não era custo-efetiva. Após 25 anos de introdução da vacina, a estratégia combinada de rastreio e vacinação aos 12 anos com um programa de repescagem dos 12-24 anos seria a opção mais custo-efetiva, reduzindo o número de casos de cancro, lesões CIN2/3, lesões CIN1 e condilomas genitais em 5.800, 146.000, 28.000 e 1.100.000, respetivamente. O RCEI resultante foi de 11.412£/QALY.

No estudo de Szucs, Langeron, Dedes, Rafia e Benard (113) a estratégia de vacinação mais rastreio *versus* a realização apenas do rastreio, permitiria uma redução de 62% de casos e mortes por CCU, de 19% de lesões CIN1, 43% de lesões CIN2, 45% de lesões CIN3, de 66% de condilomas genitais e um incremento de 43.043 anos de vida ganhos (*life years gained* – LYG) e de 43.007 QALYs. O RCEI resultante foi de 45.008CHF/LYG e o RCEI de 26.005CHF/QALY, tendo os autores concluído que a estratégia poderá ser custo-efetiva.

No estudo de Rogoza et al. (114) os autores concluíram que a estratégia combinada de vacinação e rastreio nos países analisados é custo-efetiva: os RCEIs variaram entre 11.156\$/LY e 7.828\$/QALY (nos EUA) e 21.962£/LY e 18.037£/QALY (no RU). Esta estratégia permitira a redução do número de anormalidades citológicas entre os 15-24%, de lesões CIN tratadas entre os 24-56% e de casos e mortes por CCU entre os 71-77%. Possibilitaria igualmente um incremento de QALYs que variaram entre 0,01067 (RU) e 0,01517 (Holanda), e de LYs que variaram entre 0,00781 (EUA) e 0,01236 (Holanda).

No estudo de Elbasha, Dasbach e Insinga (115) os autores concluíram que a vacinação adicional das raparigas que não englobasse um programa de repescagem era menos efetiva

e mais cara. Assim, o RCEI para um programa de repescagem dos 12 aos 24 anos é de 4.666\$/QALY, o que revela ser uma estratégia potencialmente custo-efetiva, comparativamente à realização apenas do rastreio.

No estudo de Kim e Goldie (116), a análise demonstrou que, no contexto do rastreio do CCU, a vacinação adicional das raparigas seria uma estratégia custo-efetiva. Com 75% de cobertura de vacinação e sem necessidade de nenhum reforço (sem *waning*), obteve-se um RCEI de 40.310\$/QALY (quando apenas incluídos os benefícios relacionados com o CCU). Os autores verificaram que quando abrangidos os benefícios relativos a outros cancros provocados pelo HPV 16 e 18, o RCEI diminuía.

No estudo de Mennini, Rossi, Palazzo e Largeron (117) os resultados demonstraram que, comparativamente à realização apenas do rastreio, a vacinação adicional das raparigas permitiria a prevenção de: 1.432 casos de CCU, 513 mortes por CCU; 5.205, 4.432 e 4.255 lesões diagnosticadas CIN3, CIN2 e CIN1, respetivamente; 14.810 condilomas genitais e 19.801 citologias anormais. Esta estratégia resultou num RCEI de 12.303€/LYG e 9.569€/QALY, tendo os autores concluído que poderá ser custo-efetiva.

No estudo de Zechmeister, Freiesleben de Blasio, Garnett, Neilson e Siebert (118) a vacinação mais rastreio *versus* a realização apenas do rastreio permitiu um incremento de 1,988 LYG (0.0014 LYG por pessoa vacinada) e o RCEI foi de 64.000€/LYG e 50.000€/LYG na perspetiva do sistema de cuidados de saúde e na perspetiva da sociedade, respetivamente. Os autores concluíram que a vacinação adicional das raparigas deveria ser custo-efetiva segundo a perspetiva da sociedade e aquando da adoção de um horizonte temporal maior (pois a análise considerou apenas os efeitos na população por um horizonte de tempo específico (52 anos) após a introdução do programa de vacinação).

No estudo de Kim, Ortendahl e Goldie (119) a análise efetuada demonstrou que, comparativamente à realização unicamente do rastreio, a vacinação adicional em mulheres de 35 a 45 anos variaria entre 116.950\$/QALY e 381.590\$/QALY, dependendo da idade da vacinação, do tipo de teste utilizado no rastreio, e da frequência de realização do mesmo. Os autores concluíram que a vacinação de mulheres na faixa etária referida não é custo-efetiva.

No estudo de Rogoza et al. (120) a estratégia combinada de vacinação mais rastreio, comparativamente à realização apenas do rastreio, permitiu um incremento de 1.234 LYG e

resultou num RCEI de 22.700€/LYG e 18.500€/QALY. Os autores concluíram que a estratégia tem um bom potencial para ser custo-efetiva.

No estudo de Oddsson, Johannsson, Asgeirsdottir e Gudnason (121) a estratégia de vacinação, comparativamente à não vacinação, resultou num RCEI de 18.547€/QALY. Esta estratégia permitiria uma redução de quase 9 casos de CCU, de 1,7 mortes por CCU e resultaria num incremento anual de 16,9 QALYs. Os autores concluíram que a vacinação parece ser uma opção custo-efetiva.

No estudo de Anonychuk, Bauch, Merid, Kriekinge e Demarteau (122) os resultados demonstraram que, comparado com a não vacinação, a vacinação adicional permitiu um incremento de 0,0083-0,0128 QALYs por pessoa (sendo o valor mais elevado aquele que teve em consideração a proteção cruzada contra outros HPV oncogénicos e a imunidade de grupo) e uma redução do número de casos e mortes por CCU entre os 118-138 e os 38-44, respetivamente. O RCEI variou entre 18.672\$/QALY e 31.687\$/QALY, sendo o valor mais baixo aquele que inclui a proteção cruzada e a imunidade de grupo. Os autores concluíram que a vacinação das pré-adolescentes em adição ao rastreio é uma opção custo-efetiva.

No estudo de Kok, Ballegooijen e Habbema (123) os resultados evidenciaram que a estratégia combinada de vacinação mais rastreio, comparada com a realização apenas do rastreio, evitaria 36% de lesões CIN 2/3 e 60% e 61% de novos casos e mortes por CCU, respetivamente; permitiria um incremento de 2.470 LYs e 2.680 QALYs. O RCEI resultante foi de 59.700/LY e de 53.500€/QALY, tendo os autores concluído que a introdução da vacinação não é custo-efetiva. Para esta estratégia se tornar custo-efetiva, o preço da vacina teria de diminuir consideravelmente.

No estudo Dasbach, Nagy, Brandtmüller e Elbasha (124) os resultados demonstraram que a estratégia de vacinação *versus* a não vacinação poderia reduzir a incidência de CCU, CIN2/3, CIN1 e condilomas genitais em 90%, 90%, 85% e 93%, respetivamente. O RCEI resultante foi de 9.577€/QALY. Os autores concluíram que a estratégia analisada é custo-efetiva.

No estudo de Diaz et al. (125) a realização do rastreio resulta num RCEI de 16.069\$/YLS (*year of life saved* – ano de vida salvo) em comparação com nenhuma intervenção de prevenção contra o CCU. Por sua vez, a estratégia combinada de rastreio mais vacinação tem um custo incremental de 43.390€/YLS quando comparada com apenas a realização do rastreio. Os resultados demonstram que a estratégia combinada de vacinação mais rastreio

será custo-efetiva dependendo do *threshold* de custo-efetividade e do preço da vacina: quando o rastreio tem uma cobertura de 50%, a estratégia combinada é custo-efetiva se o preço por dose da vacina for menos que 90€ (tendo em consideração o *threshold* de 23.069€/YLS) e menor que 110€ (tendo em consideração o *threshold* de 30.000€/YLS).

No estudo de La Torre, Waure, Chiaradia, Mannocci, Capri e Ricciardi (126) demonstrou-se que a estratégia de vacinação mais rastreio *versus* a realização apenas do rastreio é custo-efetiva, tendo possibilitado uma redução de 67% dos casos e mortes por CCU e um incremento de 2.737 QALYs e 2.081 LYG. O RCEI foi de 22.055€/QALY e de 29.011€/LYG.

No estudo Goldie e Daniels (127) os resultados indicaram que a estratégia combinada de vacinação e rastreio, comparativamente à realização apenas do rastreio, permite a redução de uma média de 69,3% de novos casos de CCU e poderá ser custo-efetiva, com um RCEI de 26.500\$/YLS.

No estudo de Demarteau, Detournay, Tehard, El Hasnaoui e Standaert (128) os resultados indicaram que a adição da vacinação à prática corrente de rastreio reduziria substancialmente a incidência e mortalidade por CCU, comparativamente à realização apenas do rastreio: evitar-se-iam 749 casos e 244 mortes por CCU e ganhar-se-iam 5.819 LYs e 6.723 QALYs (resultados não atualizados) com um RCEI resultante de 9.706€/QALY. O estudo demonstrou que a estratégia combinada de vacinação mais rastreio seria uma opção custo-efetiva.

Os autores afirmam que aproximadamente 85% das mortes por CCU invasivo poderiam ser evitadas através da vacinação das adolescentes, contudo, apesar dos melhores benefícios e a mais favorável custo-efetividade ser obtida com a vacinação em idades mais jovens (prévia ao início da atividade sexual), continuarão a ser obtidos benefícios substanciais em idades superiores, nomeadamente, a vacinação aos 40 anos de idade será custo-efetiva, evitando cerca de 34% das mortes por CCU comparativamente à realização apenas do rastreio.

A definição de custo-efetividade depende do *threshold* aceite, o qual pode ser variável de país para país. No quadro resumo dos estudos (anexo 1) apresenta-se, para cada estudo, o *threshold* considerado na análise.

3.2.7. Análise de Sensibilidade

A abordagem usualmente utilizada para lidar com a incerteza nas avaliações económicas é conhecida como a análise de sensibilidade. Esta análise permite a variação de parâmetros chave, de forma singular ou conjunta, com o objetivo de explorar o impacto nos resultados do estudo (91), ou seja, “permite avaliar o impacto da incerteza associada ao valor utilizado para parâmetros preponderantes dos resultados obtidos e às conclusões do próprio estudo de avaliação económica” (100).

“A importância do recurso à análise de sensibilidade em qualquer avaliação económica, deriva do facto de permitir verificar que a conclusão do estudo não é afetada por determinado pressuposto, pelo que a sua falta de convicção ou segurança não porá em risco as conclusões do estudo, ou, ainda, que a conclusão do estudo depende de determinados pressupostos, pelo que deve ser repensada.” (95)

A taxa de atualização, a duração da eficácia da vacina e o preço da vacina foram os parâmetros aos quais os RCEIs dos estudos analisados foram mais sensíveis.

4. METODOLOGIA DE APLICAÇÃO DO MODELO

4.1. Análise

As ACE e ACU realizadas neste estudo são efetuadas pela comparação de duas populações, sendo cada população caracterizada por uma combinação de diferentes estratégias de rastreio (nenhum, regular e irregular) e cobertura de vacinação. A população 1 está sujeita a rastreio e a população 2 está sujeita a rastreio mais vacinação. Assume-se que a população 2 (vacinada) continua sujeita à mesma prática de rastreio do que a não vacinada. No caso base compara-se o rastreio *versus* o rastreio mais vacinação. O estudo é desenhado para uma coorte hipotética de 100,000 mulheres com idades compreendidas entre os 26 e os 55 anos de idade, vacinadas em diferentes idades e seguidas até aos 105 anos.

As consequências clínicas avaliadas são: anos de vida ganhos, casos de CCU evitados, mortes por CCU evitadas e QALY. A perspetiva adotada é a do Serviço Nacional de Saúde (SNS), sendo os custos incorporados, os custos médicos diretos. Visto que são consideradas estratégias mutuamente exclusivas (a ocorrência de uma exclui a ocorrência de outra) os resultados são apresentados sob a forma de um RCEI, comparando uma estratégia de intervenção com outra. Com este rácio, é possível efetuar uma análise incremental, onde se considera os gastos adicionais incorridos e os benefícios adicionais obtidos.

4.2. Desenvolvimento do Modelo

Podem ser necessários anos ou décadas para que uma infeção por HPV progrida para CCU. E os ensaios clínicos randomizados, como já explicitado, não permitem gerar informação útil por um período de tempo muito longo nem envolvem um número suficiente de indivíduos que permita a obtenção de um efeito mensurável do impacto das novas intervenções terapêuticas, principalmente no que respeita aos efeitos a longo prazo. Devido a esta limitação e acrescido o facto de a incidência de cancro não poder ser eticamente usada como um *endpoint* da avaliação da vacinação (isto é, não pode ser negado tratamento aos indivíduos aquando da deteção de anormalidades citológicas ou lesões pré-cancerosas com o intuito de estabelecer a eficácia da vacina contra o cancro), os ensaios clínicos não permitem avaliar diretamente as consequências da vacinação, sendo a abordagem da modelização matemática utilizada para simular os resultados (129). Assim,

“os modelos matemáticos são a ferramenta ideal na previsão da eficácia clínica e do impacto económico da implementação de um programa de vacinação contra o HPV” (17).

O modelo do CCU utilizado na presente análise é o MGC desenvolvido em parceria pelo grupo Innovus e pela GSK. Neste estudo, o modelo usado é um modelo de Markov. Os modelos Markov são modelos que simulam a progressão da doença para uma coorte específica de indivíduos ao longo do tempo. Estes modelos seguem a coorte suscetível através de subsequentes estádios de doença (129). Ou seja, os modelos Markov são modelos de estado-transição formados por uma série de estádios de saúde que descrevem a história natural da doença (17). Entre o início e o fim de cada estadio de saúde encontram-se as probabilidades de transição que definem como o sujeito pode transitar entre estádios de saúde adjacentes ao longo de um ciclo. Neste tipo de modelo ninguém pode entrar ou sair do mesmo em qualquer ponto temporal.

“De forma a avaliar os custos e consequências a longo termo de uma intervenção para a saúde, os custos e consequências estimados são associados a cada estado Markov e às transições no modelo, de seguida o modelo é corrido com um grande número de ciclos” (17). O modelo Markov deste estudo possui 95 ciclos de 1 ano cada. Os ciclos de Markov decorrem até que todos os indivíduos da coorte tenham morrido, quer seja por CCU ou por causa natural.

A figura 4.1 ilustra o modelo Markov utilizado. Os 11 estádios de saúde estão representados nos retângulos onde as setas indicam as transições possíveis entre estádios. Quando uma mulher é rastreada e a doença é detetada, ela ocupa o estadio de saúde detetado. Os estádios detetados apresentam um maior custo, uma vez que existe todo um seguimento da do indivíduo, mas apresentam também um risco reduzido de progressão para estádios mais avançados (17).

O tempo médio de duração da passagem do primeiro estadio (onde não existe infeção HPV) para o estadio de morte por CCU é de 13 anos. Apenas algumas mulheres atingirão o estadio de morte por CCU, pois mesmo após atingirem estádios avançados, os indivíduos podem regredir para estádios anteriores de forma espontânea. Desta forma, os indivíduos podem avançar ou retroceder ao longo da progressão da doença, com exceção do estadio de saúde “CIN2/3 persistente”, que não permite regressão espontânea. Ou seja, um indivíduo neste estadio só poderá avançar para “cancro”, deslocar-se para “sem HPVOnC” ou permanecer no estadio “CIN2/3 persistente” até ao final da sua vida.

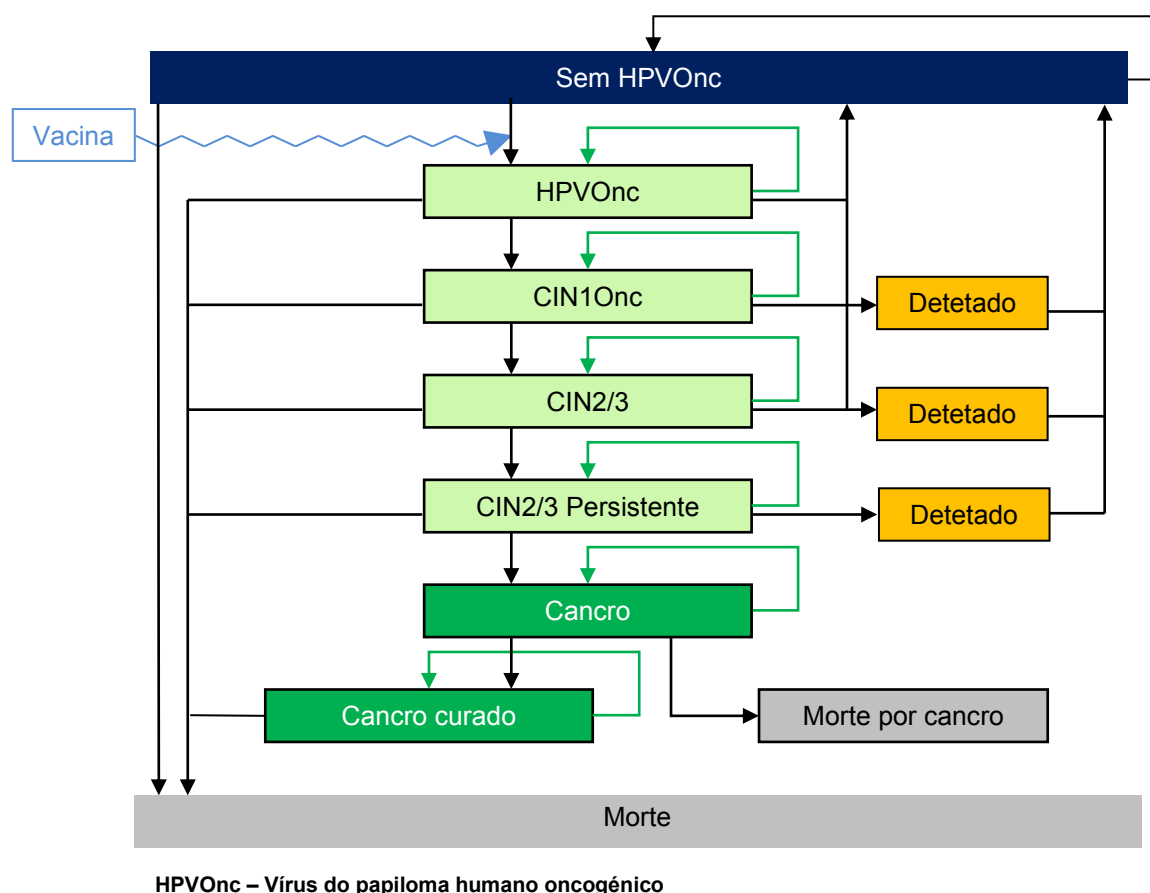


Figura 4.1 – Estrutura do modelo

4.3. Principais *Inputs* do Modelo

4.3.1. Coorte

- **Horizonte temporal** – tempo de vida (11-105)
- **Idade de entrada no modelo** – 11 anos
- **Tamanho da coorte** – 100.000 indivíduos

4.3.2. Características da Vacina

- **Eficácia** – é assumido que as mulheres vacinadas possuem menos 89% de probabilidade de adquirir uma infeção persistente por HPV 16/18 e menos 47,3% de probabilidade de adquirir uma infeção pelos outros HPV oncogénicos responsáveis pelo CCU.
- **Idade de Vacinação** – 26 aos 55 anos
- **Cobertura da Vacina** – 100%

- **Dose de reforço** – não está estabelecida, assume-se que a imunidade não é perdida ao longo do tempo.
- **Efetividade** – calculada através da soma da eficácia da vacina contra os genótipos 16 e 18 multiplicado pela proporção dos HPV 16 e 18 no cancro com a eficácia da vacina nos outros HPV oncogénicos multiplicada pela proporção destes no cancro ($0,89 \times 0,621 + 0,473 \times 0,379 = 0,731957$).

4.3.3. Rastreio

- **Tipo:**
 - oportunistico – início aos 20 anos, todos os 3 anos após 3 testes anuais negativos;
 - organizado – início aos 25 anos, até aos 65 anos, todos os 3 anos, após 2 testes anuais negativos;
 - inexistência de rastreio.
- **Cobertura:** 40% oportunístico, 8% sistemático e 52% sem rastreio. As percentagens apresentadas correspondem aos valores definidos em 2007 por um grupo de peritos (17). Dentro dos 40% de rastreio oportunístico assume-se que 20% representa um tipo de rastreio irregular e os outros 20% uma outra estratégia de rastreio irregular. Deste modo, para o rastreio irregular I, as idades de rastreio são 25, 27, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 52 e 57 anos; e para o rastreio irregular II, as idades de rastreio são: 29, 31, 33 e 38.
- **Efetividade do rastreio:** as características do teste de papanicolau apresentam-se em anexo (anexo 2).

4.3.4. Utilização de Recursos e Custos

A perspetiva considerada é a do pagador, sendo, por isso, apenas incluídos os custos médicos diretos. Estes são os custos relacionados com o tratamento proporcionado e o seguimento da doença. Os custos diretos não médicos e os custos indiretos estão excluídos do presente estudo.

- **Vacina** – todos os indivíduos da análise são vacinados com uma vacina contra o HPV administrada segundo um protocolo de três injeções aos 0, 1 e 6 meses. Sendo

adotada a perspectiva do pagador, considera-se o custo da vacina Cervarix® para o Sistema Nacional de Saúde que, em Portugal, é de 81,52€.

- Os custos do **rastreio, tratamento das lesões CIN e tratamento do cancro** são apresentados em anexo (anexo 3).

A obtenção dos recursos e a sua valorização foram realizados por um grupo de peritos em 2007 (17). A informação referente à proporção de mulheres rastreadas para cada uma das estratégias seguidas e os padrões de tratamento para as lesões CIN baseiam-se em resultados obtidos junto de um painel de Delphi de médicos na Bélgica. A identificação dos recursos utilizados no tratamento do CCU foi realizada a partir de recolha direta de dados de 42 processos clínicos de doentes internadas no Instituto Português de Oncologia. O período de seguimento foi de 6 anos após a data de diagnóstico.

Para a valorização dos recursos foram utilizadas três fontes de informação: Serviço Nacional de Saúde, Relatório e Contas 2005; Contabilidade Analítica 2005 – Hospitais do SNS; e Portaria n.º 110-A/2007, de 23 de Janeiro.

Os custos são apresentados em anexo (anexo 3) de uma forma agregada, de acordo com o Índice de Preços no Consumidor (IPC). Como o modelo segue ciclos de 1 ano, assume-se que os custos para a deteção dos diferentes estadios CIN ocorrem no primeiro ano e os restantes custos ocorrem no ano subsequente.

4.3.5. Valorização das Consequências

- **Medidas de efetividade:** Anos de vida ganhos, número de casos de CCU evitados, número de mortes por CCU evitados e QALYs.

A ACU, como já anteriormente referido, através da conversão dos dados de efetividade para uma unidade de medida comum, como os QALYs ganhos, integra simultaneamente mudanças na quantidade de vida (mortalidade) e na qualidade de vida (morbilidade). Nesta abordagem, “o ajuste da qualidade é efetuado através de fatores de ponderação, denominados de utilidades, um para cada estado de saúde, que refletem a preferência relativa por um determinado estadio” (17).

- **Utilidades:**

- Utilidade do estadio normal: a utilidade normal anual é teoricamente 1, para todos os grupos etários. A utilidade específica para cada idade, na ausência de doença, não está comprometida e desta forma é 1;
- Utilidade para CIN1 detetada: corresponde à diferença entre a utilidade normal e uma estimativa de desutilidade (1-0,0128);
- Utilidade para CIN2 ou CIN3 detetadas: corresponde à diferença entre a utilidade normal e uma estimativa de desutilidade (1-0,0128);
- Utilidade para o cancro: corresponde à diferença entre a utilidade normal e uma estimativa de desutilidade (1-0,273);
- Utilidade para o cancro curado: corresponde à diferença entre a utilidade normal e uma estimativa de desutilidade (1-0,062).

O resumo das utilidades (108), (130), (131), (110) é apresentado em anexo (anexo 4).

4.3.6. Probabilidades de Transição

As probabilidades de transição são números com um valor entre 0 (mínimo) e 1 (máximo). O zero significa que o indivíduo não irá atingir aquele estadio de saúde durante aquele ano; o valor 1 significa que o indivíduo pode apenas deslocar-se para aquele estadio de saúde e para mais nenhum outro durante aquele ano. Se a probabilidade de transição adquirir o valor de 0,5, o indivíduo tem 50% de probabilidade de transitar para determinado estadio de saúde. As probabilidades de transição irão mudar com a idade e/ou se um determinado evento ocorrer.

As probabilidades de transição são apresentadas em anexo (anexo 5).

4.3.7. Distribuição dos Genótipos de HPV

A caracterização do perfil de genótipos do HPV no CCU foi realizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em parceria com o Instituto Catalã de Oncologia (132). Foi avaliada a prevalência de diferentes genótipos de HPV na região meridional da Europa, na qual Portugal se inclui. A informação relativa a Portugal não continha a prevalência de todos os genótipos de HPV necessários, tendo, por isso, sido utilizados os dados relativos à Europa Meridional.

Apesar de existirem publicações recentes com dados relativos à distribuição dos genótipos de HPV específicos para a população portuguesa (Pista, Freire de Oliveira, Lopes e Cunha

(2013) (71)), os dados não estavam completos para as variáveis em análise, não tendo sido por isso utilizados. No entanto, os dados disponíveis foram usados na análise de sensibilidade.

Percentagem de HPV 16 e 18 nas lesões CIN1	23,2%
Percentagem de HPV 16 e 18 nas lesões CIN2/3	38,4%
Percentagem de HPV 16 e 18 no cancro	62,1%

Quadro 4.1 – Distribuição dos genótipos de HPV

4.3.8. Taxa de Atualização

Neste estudo, as consequências e custos são ambos atualizados a uma taxa anual de 3%. Apesar das orientações metodológicas do INFARMED indicarem a utilização de uma taxa de 5% (99), devido ao elevado período temporal que decorre para que sejam observadas as consequências da vacinação, optou-se por uma taxa de 3%.

No entanto, a taxa de atualização, será submetida a análise de sensibilidade, na qual os valores indicados nas orientações metodológicas serão tidos em consideração.

4.4. Avaliação do Impacto da Incerteza sobre os Resultados

Uma análise de sensibilidade univariada, que implica a variação de um parâmetro de cada vez enquanto os outros são mantidos constantes, podendo assim avaliar-se o seu impacto nos resultados do estudo (100), foi efetuada a algumas variáveis do modelo. Os intervalos de valores utilizados na análise de sensibilidade baseiam-se na descrição de estudos anteriores.

Variáveis	Caso base	Variação dos parâmetros	Fonte / Detalhes	
<u>Variáveis Gerais</u>				
Taxa desconto (custo/efeito)	3%/3%	5%/5% 5%/0%	INFARMED	
Percentagem de HPV 16 e 18 no CCU	62,1%	70% 77,4%	Sanjosé <i>et al.</i> , 2010; Li <i>et al.</i> , 2011 Pista <i>et al.</i> , 2013	
Percentagem de HPV 16 e 18 nas lesões CIN2/3	38,4%	52% 60%	Smith <i>et al.</i> , 2007 Pista <i>et al.</i> , 2013	
Desutilidades:				
CIN1	0,0128	0,01024 0,01536	20% inferior e superior ao caso base	
CIN2/3	0,0128	0,01024 0,01536		
Cancro	0,273	0,2184 0,3276		
Cancro tratado	0,062	0,0496 0,0744		
Tratamento do Cancro	2.486 €	9.477 €		Santana, Lopes e Costa, 2009
<u>Variáveis relacionadas com o rastreio</u>				
Idade de início de rastreio	25 anos	30 anos	Guidelines europeias, 2008	
Idade de fim do rastreio	65 anos	60 anos	Guidelines europeias, 2008	
Frequência na repetição do rastreio	3 anos	5 anos	Guidelines europeias, 2008	
Proporção de rastreio sistemático vs rastreio oportunístico	8%/40%	6,4%/32% 9,6%/48%	20% inferior e superior ao caso base	
Proporção de rastreio oportunístico vs sem rastreio	40%/52%	32%/62,4%	Rastreio oportunístico 20% inferior e sem rastreio 20% superior	
Qualidade do rastreio:				
Sensibilidade Pap CIN1	58%	46% 70%	20% inferior e superior ao caso base	
Sensibilidade Pap CIN2/3	61%	49% 73%		
<u>Variáveis relacionadas com a vacinação</u>				
Eficácia da vacina	89%	Intervalo de 70-100%	Goldie <i>et al.</i> , 2004	
Proteção cruzada contra outros HR-HPV (que não o 16 e o 18)	47,3%	37,8% 56,8%	20% inferior e superior ao valor do caso base	
Waining (enfraquecimento)	Nenhum	Enfraquecimento após 15 anos com 1 reforço		
Custo da vacina por administração	81,52 € (27,17€/dose)	65,24€ (21,75€/dose)	20% inferior ao valor do caso base	

Quadro 4.2 – Variáveis testadas na análise de sensibilidade univariada

4.5. Resultados da Análise

A principal forma de medição dos resultados utilizada no modelo é a relação custo/QALY. Embora não tenha sido publicado em Portugal qualquer valor oficial de referência para o limiar de custo-efetividade, alguns comentadores acreditam que seja praticado um valor na ordem de 30.000€/QALY. Em consequência, será esse o limiar adotado neste estudo.

Os outros efeitos medidos no modelo são: o custo por ano de vida ganho, por caso de CCU evitado e por morte por CCU evitada.

5. RESULTADOS

Este capítulo reporta os resultados na forma de RCEI obtido pela aplicação do MGC aos dados referentes a Portugal. São igualmente referidos os resultados da análise de sensibilidade.

A figura 5.1 ilustra o RCEI da vacinação dos 26 aos 55 anos de idade. A vacinação compreendida entre os 26 e os 45 anos é custo-efetiva pois o RCEI situa-se abaixo dos 30.000€/QALY; a partir dos 46 anos (e até aos 55) a vacinação já não é custo-efetiva, pois o RCEI apresenta valores acima dos 30.000€/QALY.

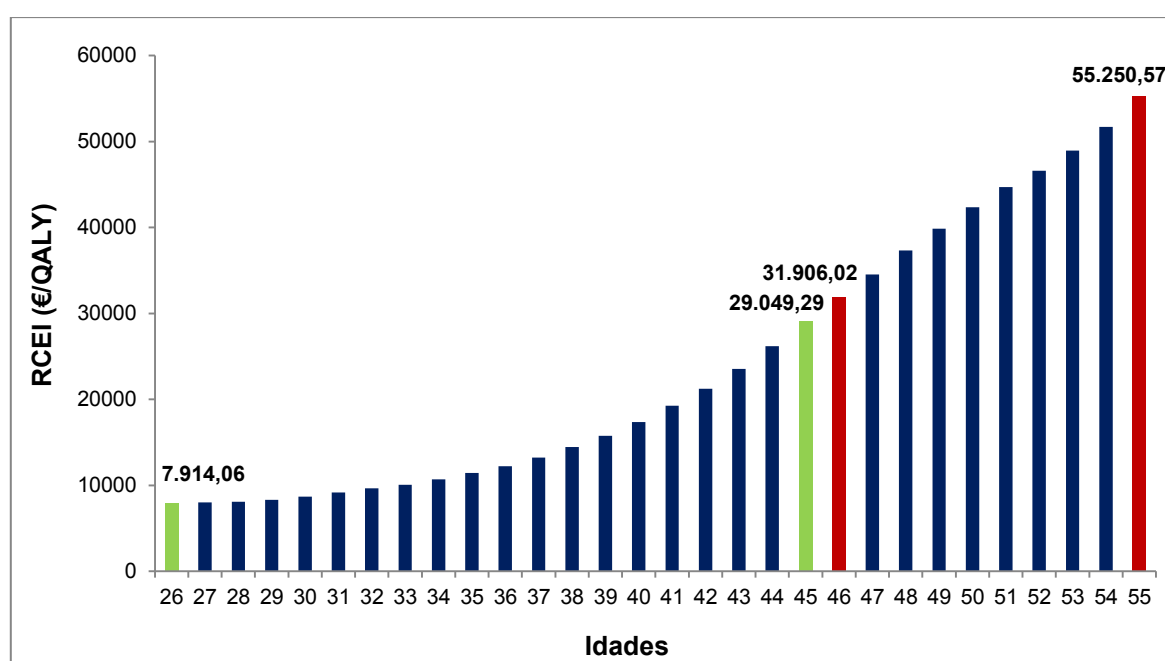


Figura 5.1 – RCEI da vacinação dos 26 aos 55 anos

O quadro 5.1 apresenta os RCEI da vacinação aos 26 anos mais rastreio comparativamente com o rastreio apenas para o caso base. O RCEI situa-se em 7.914€/QALY para a alternativa de vacinação mais rastreio *versus* a situação atual de rastreio organizado e oportunístico. Em termos de análise custo-efetividade, o custo por ano de vida ganho é de 12.453€, o custo por caso de CCU evitado é de 49.175€ e o custo por morte por CCU evitada é de 111.242€.

Atualizados	Apenas Rastreio	Rastreio + Vacinação	Diferença	RCEI (€/QALY)
Custos:	38.908.422 €	44.762.934 €	5.854.512 €	
Vacina	0 €	8.151.840 €	8.151.840 €	
Rastreio	30.687.693 €	30.768.694 €	81.001 €	
Tratamento CIN1	2.302.738 €	1.749.317 €	-553.421 €	
Tratamento CIN2/3	1.311.575 €	1.095.962 €	-215.613 €	
Cancro	4.606.416 €	2.997.121 €	-1.609.295 €	
Anos de Vida	2.342.688	2.343.158	470	12.453
Casos de CCU	327	208	-119	-49.175
Mortes por CCU	135	83	-53	-111.242
QALY	2.341.858	2.342.598	740	7.914

Quadro 5.1 – Resultados de uma coorte única com vacinação aos 26 anos

Com a vacinação aos 26 anos, o custo para a população 2 (vacinada) é de 44.762.934€, mais 5.854.512€ do que o custo para a população 1 (não vacinada). Contudo, os custos do tratamento da CIN1, da CIN2/3 e do cancro são menores na população 2, apresentando -553.421€ para o tratamento da CIN1, -215.613€ para o tratamento da CIN2/3 e -1.609.295€ para o cancro do que a população 1.

O principal fator contributivo para a diferença de custos são os relacionados com a vacina. A vacinação adicional aos 26 anos de 100,000 mulheres iria requerer uma despesa de 8.151.840€, permitindo, por sua vez, um aumento de 470 anos de vida, uma diminuição de 119 casos de CCU, uma diminuição de 53 mortes por CCU e um aumento de 740 QALYs.

Dado a vacinação ser custo-efetiva até aos 45 anos, importa também apresentar os resultados da mesma em adição ao rastreio comparativamente apenas com a realização do rastreio (quadro 5.2). Neste caso, o RCEI apresenta o valor de 29.049€/QALY. O custo por ano de vida ganho é de 51.892€, o custo por caso de CCU evitado é de 209.115€ e o custo por morte por CCU evitada é de 214.721€.

Atualizados	Apenas Rastreio	Rastreio + Vacinação	Diferença	RCEI (€/QALY)
Custos:	15.139.373 €	22.476.222 €	7.336.849 €	
Vacina	0 €	8.151.840 €	8.151.840 €	
Rastreio	9.277.436 €	9.294.751 €	17.315 €	
Tratamento CIN1	630.587 €	574.644 €	-55.944 €	
Tratamento CIN2/3	359.597 €	351.307 €	-8.289 €	
Cancro	4.871.753 €	4.103.680 €	-768.073 €	
Anos de Vida	1.612.425	1.612.566	141	51.892
Casos de CCU	160	125	-35	-209.115
Mortes por CCU	158	124	-34	-214.721
QALY	1.611.417	1.611.669	253	29.049

Quadro 5.2 – Resultados de uma coorte única com vacinação aos 45 anos

Com a vacinação aos 45 anos, o custo para a população 2 é de 22.476.222€, mais 7.336.849€ do que o custo para a população 1. No entanto, tal como a vacinação aos 26 anos, os custos do tratamento da CIN1, da CIN2/3 e do cancro são menores na população 2, apresentando -55.944€ para o tratamento da CIN1, -8.289€ para o tratamento da CIN2/3 e -768.073€ para o cancro do que a população 1.

A vacinação adicional aos 45 anos, de 100.000 mulheres, iria requerer uma despesa de 8.151.840€, tal como aos 26 anos, possibilitando um aumento de 141 anos de vida, uma diminuição de 35 casos de CCU, uma diminuição de 34 mortes por CCU e um aumento de 253 QALYs.

5.1. Análise de Sensibilidade

De modo a evitar que o trabalho se tornasse exaustivo, não foi realizada a análise de sensibilidade para todas as idades de vacinação consideradas. Assim, a análise de sensibilidade foi efetuada para uma coorte única com vacinação aos 26 anos. Os resultados são apresentados em função da categoria das variáveis estudadas. A figura 5.2 apresenta a análise de sensibilidade de alguns dos parâmetros do modelo.

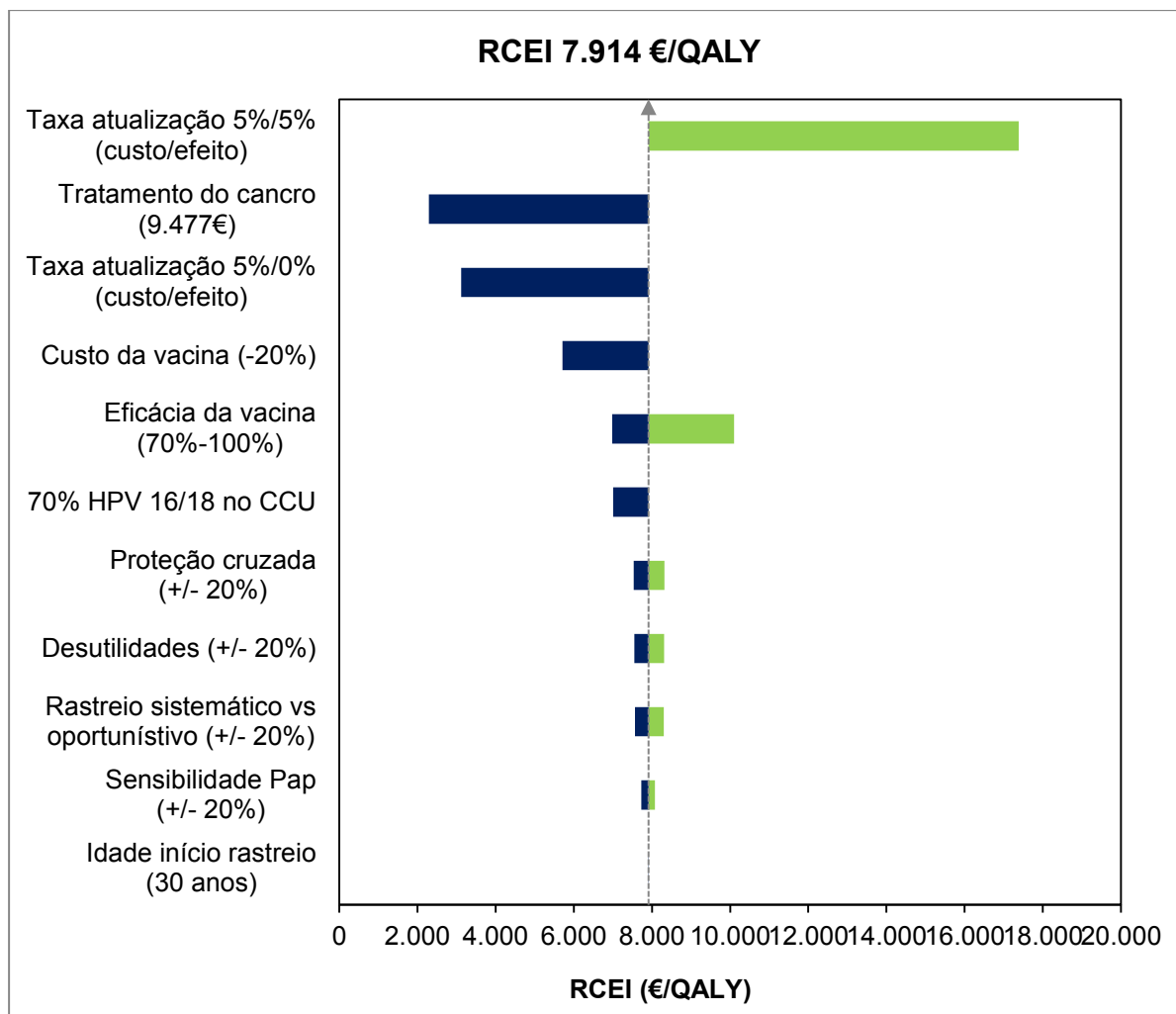


Figura 5.2 – Análise de sensibilidade univariada de uma coorte única com vacinação aos 26 anos

5.1.1. Variáveis Gerais

Os únicos parâmetros que têm um impacto substancial sobre os resultados são a taxa de atualização e o custo do tratamento do cancro. Relativamente à taxa de atualização, utilizando uma taxa de 5% para ambos os custos e consequências eleva o RCEI para 17.381€/QALY, tornando a vacinação custo-efetiva apenas até aos 39 anos. Por sua vez, se apenas for aplicada uma taxa de atualização de 5% para os custos, permanecendo as consequências com taxa 0%, o RCEI diminui para 3.117€/QALY, o que torna a vacinação das mulheres custo-efetiva até aos 54 anos.

Quanto aos custos do tratamento do cancro, se considerarmos o valor de 9.477€, o RCEI diminui para 2.294€/QALY, tornando a vacinação custo-efetiva até aos 48 anos.

As outras variáveis selecionadas para a análise de sensibilidade têm um reduzido impacto nos resultados. Contudo, a variação do parâmetro da percentagem de HPV 16 e 18 no CCU,

traduz-se em que a vacinação seja custo-efetiva até aos 46 anos ou 47 anos, consoante a percentagem variada seja 70% ou 77,4%, respetivamente. Por sua vez, a variação do parâmetro desutilidade para cancro em 20% inferior ao caso base, resulta em que a vacinação seja custo-efetiva por menos um ano comparativamente ao caso base (até aos 44 anos).

O quadro 6.1 (anexo 6) apresenta os resultados de RCEI através da análise de sensibilidade univariada para as variáveis gerais do modelo.

5.1.2. Variáveis Relacionadas com o Rastreio

As diferentes hipóteses relativamente ao rastreio têm reduzido impacto sobre os resultados. O quadro 6.2 (anexo 6) reporta os resultados de RCEI através da análise de sensibilidade univariada para as variáveis relacionadas com alterações na prática de rastreio.

5.1.3. Variáveis Relacionadas com a Vacinação

Os parâmetros que maior impacto têm no rácio de custo por QALY são a eficácia da vacina e o custo da vacina por administração. Em relação à eficácia da vacina, reduzindo, hipoteticamente, a eficácia para 70%, o RCEI aumenta para 10.098€/QALY, o que torna a vacinação custo-efetiva somente até aos 43 anos. E uma vacina com eficácia de 100% traduz-se em que a vacinação seja custo-efetiva até aos 46 anos.

Quanto ao custo da vacina por administração, assumindo o valor de 65,42€, o RCEI diminui para 5.714€/QALY, tornando a vacinação custo-efetiva até aos 48 anos.

Apesar do reduzido impacto da proteção cruzada, a variação em 20% inferior ao caso base, resulta em que a vacinação seja apenas custo-efetiva até aos 44 anos. O mesmo sucede para a necessidade de um reforço da vacinação ao fim de 15 anos.

O quadro 6.3 (anexo 6) reporta os resultados de RCEI através da análise de sensibilidade univariada para as variáveis relacionadas com alterações na prática da vacinação.

6. DISCUSSÃO

Os RCEI da vacinação dos 26 aos 55 anos variam entre os 7.914€/QALY (para os 26 anos) e os 55.251€/QALY (para os 55 anos). Tendo em consideração que em Portugal uma intervenção pode ser considerada custo-efetiva se tiver um RCEI igual ou inferior a 30.000€/QALY, a vacinação dos 26 aos 45 anos é custo-efetiva, apresentando um RCEI máximo de 29.049€/QALY (aos 45 anos). Só a partir dos 46 (RCEI de 31.906€/QALY) e até aos 55 anos é que a vacinação deixa de ser custo-efetiva, de acordo com o critério adotado neste estudo de um limiar de custo-efetividade de 30.000€/QALY.

O resultado desta análise vem corroborar o facto de a vacinação ser uma estratégia custo-efetiva mesmo em mulheres mais velhas sexualmente ativas, a par das mulheres mais novas, pois, ao proteger contra estes dois genótipos de HPV, diminui a morbilidade e mortalidade associadas ao CCU, o que possibilita uma redução dos custos que lhe são inerentes com benefícios evidentes em saúde.

No estudo realizado por Pereira, Barbosa e Mateus (17), em 2007, obteve-se um RCEI de 13.810€/QALY da vacinação de uma coorte única de raparigas portuguesas aos 12 anos de idade. No presente estudo, a vacinação de mulheres dos 26 aos 37 anos (RCEI=13.227€/QALY aos 37 anos) revelou-se, igualmente, custo-efetiva, numa ordem de grandeza semelhante.

Na presente análise, o MGC, também aplicado no estudo de Pereira, Barbosa e Mateus (17) gera valores de RCEI mais baixos para uma população na qual se esperaria que fossem mais elevados. Note-se que a eficácia da vacina contra os genótipos 16 e 18 utilizada nesta análise foi menor (89%) do que a utilizada por Pereira, Barbosa e Mateus (96,7%), e a distribuição dos genótipos de HPV também teve variações significativas entre os dois estudos (nomeadamente, a percentagem de HPV 16 e 18 no cancro, que na presente análise foi de 62,1% e no estudo de Pereira, Barbosa e Mateus foi de 95%, e a percentagem de HPV 16 e 18 nas lesões CIN2/3, que neste estudo foi de 38,4% e na análise de Pereira, Barbosa e Mateus foi de 75%). As diferenças na eficácia da vacina e na distribuição dos genótipos de HPV tornaria também espectável que o RCEI da presente análise fosse mais elevado.

Afiguram-se como possibilidades para este resultado o facto de estarmos a utilizar um modelo com uma estrutura diferente, os valores das utilidades e de alguns dados clínicos

serem também diferentes do que os utilizados no estudo de Pereira, Barbosa e Mateus (17) e o preço da vacina Cervarix[®] ter diminuído desde o ano de 2007.

A presente análise apresenta um resultado positivo comparativamente às conclusões apresentadas num estudo realizado por Kim, Ortendahl e Goldie (119), em 2009, cuja vacinação de mulheres dos 35 aos 45 anos nos EUA, não se revelou custo-efetiva.

Em relação aos custos, a análise demonstra que o custo total da população 2 é sempre superior ao da população 1 pois a população 2 tem o custo adicional da vacinação; no entanto, os custos do tratamento da CIN1, CIN2/3 e do cancro são sempre menores na população 2 porque a vacinação possibilita a redução do número de casos de CIN1, CIN2/3 e cancro e portanto, os custos do tratamento da doença diminuem.

A vacinação adicional das 100.000 mulheres requer uma despesa de 8.151.840€ e, por sua vez, possibilita um aumento dos anos de vida, a diminuição dos casos de CCU, a diminuição das mortes por CCU e o aumento dos QALY. Contudo, com o aumento da idade de vacinação, a diferença entre as consequências da população 1 e 2 diminui, pois existem mais anos (sem vacinação) aos quais as mulheres estão expostas à infeção HPV e, consequentemente, a probabilidade de aquisição de CCU e morte por CCU aumenta. Logicamente, ocorre também uma diminuição do incremento de QALY e de anos de vida.

Relativamente à análise de sensibilidade, os dois parâmetros que mais influenciaram os resultados do RCEI foram a taxa de atualização e o custo do tratamento do cancro. Uma taxa de atualização de 5% para custos e consequências eleva o RCEI em 9.467€/QALY; contudo, se apenas forem atualizados os custos a uma taxa de 5% (mantendo-se as consequências a uma taxa de 0%), o RCEI diminui em 4.797€/QALY. Assumindo o valor de 9.477€¹ estimado por Santana, Lopes e Costa (89) para o tratamento do cancro, o RCEI diminui em 5.620€/QALY.

A relação demonstrada entre a taxa de atualização e os resultados de RCEI está de acordo com a evidenciada no estudo realizado por Pereira, Barbosa e Mateus (17), no qual a variação da taxa de atualização de custos e consequências de 3% para 5% elevou o RCEI em 27.657€/QALY.

¹ Valor atualizado com o IPC.

A taxa de atualização foi um parâmetro ao qual o RCEI foi mais sensível também em estudos internacionais analisados na revisão da literatura (Rogoza *et al.*; Mennini, Rossi, Palazzo e Largeron; Suárez *et al.*; Debicki *et al.*; Szucs, Largeron, Dedes, Rafia e Benard; Anonychuk, Bauch, Merid, Krieking e Demarteau; La Torre, Waure, Chiaradia, Mannocci, Capri e Ricciardi; Dermateau, Detournay, Tehard, El Hasnaoui e Standaert; Zechmeister, Freiesleben de Blasio, Garnett, Neilson e Siebert; Odsson, Johannsson, Asgeirsdottir e Gudnason; Kok, Ballegooijen e Habbema).

A título demonstrativo, no estudo de Meninni, Rossi, Palazzo e Largeron (117), a variação da taxa de atualização de 3% para custos e 1,5% para consequências para uma taxa de 5%, elevou o RCEI em 38.553€/QALY (de 9.569€/QALY para 48.122€/QALY). E no estudo de Anonychuk, Bauch, Merid, Krieking e Demarteau (122), o RCEI variou de 2.000\$-4.000\$/QALY, tendo em consideração uma taxa de atualização de 0%, e variou de 50.000\$-64.000\$ quando aplicada uma taxa de atualização de 5%.

Relativamente ao tratamento do cancro e contrariamente aos resultados demonstrados pelo estudo realizado por Pereira, Barbosa e Mateus (17), no qual a variação do custo do tratamento não teve grande influência no RCEI, na presente análise, este parâmetro foi um dos mais influentes nos resultados. Tal seria expectável dada a amplitude de valores descritos na literatura Portuguesa, sendo que o valor descrito no estudo de Santana, Lopes e Costa (89) foi aproximadamente 4 vezes superior ao da presente análise. Contudo, o valor estimado por Santana, Lopes e Costa (89) é referente apenas ao primeiro ano após o diagnóstico, quando os custos são mais elevados, o que leva a que o custo médio anual do tratamento do cancro seja superior. A não adoção de um horizonte temporal mais elevado poderá refletir uma estimação menos precisa do impacto económico da doença.

A eficácia da vacina e o custo da vacina por administração foram, a seguir à taxa de atualização e ao custo do tratamento do cancro, os dois parâmetros que mais influência tiveram no RCEI. Quanto à eficácia da vacina, reduzindo-a hipoteticamente para 70%, o RCEI aumenta 2.184€/QALY. Em relação ao custo da vacina por administração, reduzindo o seu valor em 20%, o RCEI diminui 2.200€/QALY.

A presente análise demonstrou, tal como o estudo de Pereira, Barbosa e Mateus (17), uma relação entre a eficácia da vacina e os resultados. No referido estudo, a redução hipotética da eficácia da vacina para 70% originou uma variação no RCEI de 8.116€/QALY. A eficácia da vacina também foi um dos parâmetros com impacto considerável no resultado dos estudos de Kok, Ballegooijen e Habbema e de Kim, Ortendahl e Goldie. Por exemplo, no

estudo de Kok, Ballegooijen e Habbema (123) uma diminuição de 20 pontos percentuais, eleva o RCEI em 22.500€/QALY (de 53.500€/QALY para 76.000€/QALY) e o aumento de 20% da eficácia da vacina diminui o RCEI em 13.900€/QALY (de 53.500€/QALY para 39.600€/QALY).

Quanto ao custo da vacina por administração, a relação deste parâmetro com os resultados está de acordo com o estudo de Pereira, Barbosa e Mateus (17), bem como com os estudos de Rogoza *et al.*; Odsson, Johannsson, Asgeirsdottir e Gudnason; Diaz *et al.*; Zechmeister, Freiesleben de Blasio, Garnett, Neilson e Siebert; e Kok, Ballegooijen e Habbema, nos quais o aumento ou diminuição do preço da vacina resultam no aumento ou diminuição considerável do RCEI. A título demonstrativo, no estudo de Rogoza *et al.* (120), face ao RCEI do caso base (18.500€/QALY) assumindo um valor de 80€ para o preço da vacina, resulta num RCEI de 14.600€/QALY, enquanto que um valor de 120€ origina um RCEI de 22.400€/QALY.

Algumas limitações deste estudo devem ser mencionadas. Os custos utilizados no estudo são referentes ao estudo de Pereira, Barbosa e Mateus (17), realizado em 2007, o qual utilizou uma amostra relativamente pequena de casos para identificação dos recursos utilizados no rastreio e tratamento da doença; deveria ter sido realizada nova medição e valorização dos custos com uma amostra maior e mais recente, a qual tornaria, com certeza, o estudo mais válido.

O facto de terem sido utilizados dados epidemiológicos relativos à Europa Meridional, dado a informação relativa a Portugal não conter a prevalência de todos os genótipos de HPV necessários às variáveis em análise, poderá ser um possível viés do estudo.

Outra das limitações foi o facto de não existirem dados epidemiológicos referentes à percentagem de rastreio sistemático e oportunístico realizado em Portugal; para a presente análise foram utilizados os dados do estudo de Pereira, Barbosa e Mateus, os quais tinham sido obtidos através de consulta a peritos.

Assim sendo, a investigação futura nesta área deverá vir a incluir uma análise em que sejam identificados, medidos e valorizados todos os custos inerentes ao rastreio e tratamento das lesões pré-malignas e malignas e do CCU com uma amostra atual e estatisticamente significativa.

A realização deste estudo considerando a perspectiva da sociedade seria também uma análise pertinente, uma vez que incluiria os custos diretos não médicos e os custos indiretos, os quais se revelam significantes devido à elevada incidência do CCU em mulheres em idade produtiva.

7. CONCLUSÃO

Este estudo apresentou uma revisão da literatura sobre estudos de avaliação económica relativos à prevenção do CCU, bem como uma ACU e ACE resultante da aplicação do MGC à realidade portuguesa.

Conforme evidenciado pela maioria dos resultados dos estudos analisados na revisão da literatura, a vacinação contra o HPV pode ser uma opção custo-efetiva; contudo os referidos estudos são relativos à vacinação na adolescência, tendo apenas existido um estudo internacional que efetuou uma análise a mulheres adultas, nas quais a vacinação não se revelou uma estratégia custo-efetiva.

Tendo em consideração a escassez de estudos de avaliação económica da vacinação contra o HPV a nível internacional e a inexistência de investigação com estas características em Portugal, este estudo contribuiu para um melhor conhecimento do impacto clínico e económico desta vacinação em mulheres portuguesas dos 26 aos 55 anos.

A importância deste estudo torna-se evidente perante os resultados da análise realizada, que demonstrou que a administração da vacina Cervarix® a mulheres entre os 26 e os 45 anos pode ser uma estratégia custo-efetiva quando comparada com o contexto de rastreio do CCU em Portugal no cenário base considerado. A vacinação adicional permitiu uma redução dos casos e mortes por CCU, um incremento de anos de vida e de QALYs.

O RCEI variou entre 7.914€/QALY e 29.049€/QALY com a vacinação aos 26 e aos 45 anos, respetivamente, para a alternativa de vacinação mais rastreio *versus* a situação atual de rastreio organizado e oportunístico. Estes valores são robustos face a uma série de alterações dos pressupostos da análise, tendo sido a taxa de atualização e o custo do tratamento do CCU os únicos parâmetros que tiveram um impacto substancial sobre os resultados. Contudo, embora considerável, a variação destes parâmetros resultou num RCEI mesmo assim inferior ao limiar de 30.000€/QALY considerado para Portugal.

Dado a avaliação económica no sector da saúde ser uma ferramenta muito importante como apoio à tomada de decisão e não um substituto do raciocínio, a finalidade desta avaliação não é a de escolher entre as diferentes alternativas analisadas, mas apenas ser um apoio para os decisores aquando da tomada de decisão.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyle P, Levin B. editors. World Cancer Report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008 [Online]. 2010 [cited 2013 Janeiro]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
3. Lowy D. Human papillomavirus, cervical cancer prevention, and more. Vaccine. 2008; 26S: iii–iv.
4. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. Vaccine. 2005; 23: 2388–2394.
5. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006; 24S1: S1/4–S1/15.
6. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecologic Oncology. 2010; 117: S5–S10.
7. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. CA Cancer J Clin. 2013; 63: 57–81.
8. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Portugal. Summary Report; 2010.
9. European Cervical Cancer Association. HPV Vaccination Across Europe; 2009.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases Washington DC: Public Health Foundation; 2012.
11. Wright Jr. TC, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. Gynecologic Oncology. 2008; 109: S40–S47.
12. Pereira J. Farmacoeconomia: Princípios e Métodos Espanha: Wolters Kluwer; 2009.
13. Drummond M. Funding processes for new vaccines: the need for greater understanding of the economic issues. J Public Health. 2008 June; 16: 261–265.
14. Ferko N, Postma M, Gallivan S, Kruzikas D, Drummond M. Evolution of the health economics of cervical cancer vaccination. Vaccine. 2008; 26S: F3–F15.
15. European Centre for Disease Control and Prevention. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm; 2008.
16. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. Lancet Infect Dis. 2007; 7: 289–96.

17. Pereira J, Barbosa C, Mateus C. Análise custo-efetividade e custo-utilidade da vacina contra o Virus do Papiloma Humano 16 e 18 (Cervarix™) no contexto de rastreio do cancro de colo do útero em Portugal. Lisboa: ENSP/UNL; Outubro 2007.
18. Pereira J. Introdução: Farmacoeconomia - princípios e métodos. In Pereira J. Farmacoeconomia: Princípios e Métodos. Espanha: Wolters Kluwer; 2009. p. 1-5.
19. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011 March/April; 61: 69-90.
20. Stewart BW, Kleihues P. editors. World Cancer Report 2003. Lyon: IARC Press; 2003.
21. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. Int. J. Cancer. 2011; 128: 927–935.
22. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. Int. J. Cancer. 2007; 121: 621-632.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int. J. Cancer. 2010; 127: 2893–2917.
24. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the Worldwide Mortality from 25 Cancers in 1990. Int. J. Cancer. 1999; 83: 18-29.
25. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006; 24S3: S3/11–S3/25.
26. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical Cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using Years of Life Lost. Int. J. Cancer. 2004; 109: 418–424.
27. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. Front Biosci. 2006; 11: 2286-2302.
28. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: European Communities; 2008.
29. Zimmerman RK, Middleton DB, Kimmel SR. Vaccines across the life span. The Journal of Family Practice. 2007 February; 56(2): S1-S73.
30. Sanjosé Sd, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007; 7: 453-459.
31. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human

- papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 January; 55: 244-265.
32. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. *Journal of Pathology*. 1999; 189: 12-19.
 33. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370: 890-907.
 34. World Health Organization; Internacional Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention - Cervix Cancer Screening. Lyon: IARCPress; 2005.
 35. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
 36. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecologic Oncology*. 2007; 107: S6–S13.
 37. Tranbaloc P. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin - Natural history of precursor lesions of cervical cancer. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008; 36: 650-655.
 38. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal. Consenso em Patologia Cervico-Vulvovaginal; 2004.
 39. Direcção-Geral da Saúde - Comissão Técnica de Vacinação. Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). ; 2008.
 40. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia. Consenso sobre Infecção HPV e Lesões Intraepiteliais do Colo, Vagina e Vulva; 2011.
 41. Silva DP, Moutinho JM. Prevenção do cancro do colo do útero e de outras doenças genitais associadas ao vírus do papiloma humano. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2009; 3(2): 88-97.
 42. Nobre S, Tomé MT. As Citologias na Promoção da Saúde Sexual das Adolescentes - Utentes do Centro de Atendimento a Jovens de Coimbra. *Acta Médica Portuguesa*. 2011; 24: 413-418.
 43. Jones HW. Staging and pretreatment evaluation of women with cervical cancer. In Jordan JA, Singer A, Jones H, Shafi M, editors. *The Cervix*.: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 522-30.
 44. Secção de Ginecologia Oncológica - Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro Ginecológico. In *Reunião de Consenso Nacional*; 2010.
 45. National Comprehensive Cancer Network. Cancer Staging Guide [Online]. 2013 [cited 2013 Julho]. Available from: <http://www.nccn.com/understanding-cancer/cancer->

[staging.html](#).

46. Brown AJ, Trimble CL. New technologies for cervical cancer screening. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 26: 233–242.
47. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, Sanjose SD, Hammouda D, et al. Against Which Human Papillomavirus Types Shall We Vaccinate And Screen? The International Perspective. *Int. J. Cancer*. 2004; 111: 278-285.
48. Lacey CJN, Lowdes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006; 24S3: S3/35–S3/41.
49. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV Prophylatic Vaccines and the Potential Prevention of Noncervical Cancers in Both Men and Women. *Cancer*. 2008; 113(S10): 3036-46.
50. Pista A, Oliveira A, Verdasca N, Ribeiro F. Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. *Clin Microbiol Infect*. 2011 June; 17(6): 941–946.
51. Muñoz N, Castellsagué X, González ABd, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24S3: S3/1-S3/10.
52. Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JL, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*. 2010 October; 11: 1048-56.
53. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005; 337:76 – 84.
54. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*. 2005 August; 32S: S16-S24.
55. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, deVries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. *Preventive Medicine*. 2011; 53: S12-S21.
56. Bosch FX, Burchell A, Schiffman M, Giuliano A, Sanjose Sd, Bruni L, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26S: K1-K16.
57. Burchell AN, Winer RL, Sanjosé Sd, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006; 24S3: S3/52–S3/61.
58. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective effi

- cacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 781–89.
59. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Gardasil; 2013.
 60. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Cervarix; 2013.
 61. Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324: 17-27.
 62. Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 373: 1949–1957.
 63. Direcção-Geral da Saúde - Comissão Técnica de Vacinação. Programa Nacional de Vacinação (PNV) Introdução da vacina contra infecções por Vírus do Papiloma Humano - Texto de apoio à Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008; 2008.
 64. Granja M. Rastreio Oncológico: conceitos, orientações e práticas. *Acta Médica Portuguesa*. 2001; 14: 441-447.
 65. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. Current Status and Future Directions of Breast and Cervical Cancer Prevention and Early Detection in Belarus Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.
 66. Ditzian LR, David-West G, Maza M, Hartmann B, Shirazian T, Cremer M. Cervical Cancer Screening in Low- and Middle-Income Countries. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011; 78: 319–326.
 67. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*. 2008; 26S: K29–K41.
 68. Pereira A, Rocha AMAC, Tavares F. Cancro do colo do útero: que rastreio? *Actas do XVI Congresso Anual da SPE*; 2008.
 69. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-Specific Evaluation of Primary Human Papillomavirus Screening vs Conventional Cytology in a Randomized Setting. 2009; 101:1612–1623.
 70. Pista A, Freire de Oliveira C, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal - The CLEOPATRE Portugal Study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011 August; 21(6): 1150-1158.

71. Pista A, Freire de Oliveira C, Lopes C, Cunha MJ. Human Papillomavirus Type Distribution in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3 and Cervical Cancer in Portugal - A CLEOPATRE II Study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013 March; 23(3): 500-506.
72. Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2012-2016 - Perfil de Saúde em Portugal; 2012.
73. Medeiros R, Prazeres H, Pinto D, Macedo-Pinto I, Lacerda M, Lopes C, et al. Characterization of HPV genotype profile in squamous cervical lesions in Portugal, a southern European population at high risk of cervical cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2005; 14(5): 1150-1158.
74. Silva J, Ribeiro J, Sousa H, Cerqueira F, Teixeira AL, Baldaque I, et al. Oncogenic HPV Types Infection in Adolescents and University Women from North Portugal: From Self-Sampling to Cancer Prevention. *Journal of Oncology*. 2011; 1-8.
75. Ministério da Saúde; Administração Regional de Saúde do Centro. Perfil de Saúde da Região Centro 2010.
76. Moutinho JA. A vacinação e o rastreio na prevenção do cancro do colo do útero em Portugal. 2010.
77. Silva DP, Real O. Rastreio do Cancro do Colo - Programa da Região Centro de Portugal. *Acta Médica Portuguesa*. 1997; 10: 643-652.
78. Direcção-Geral da Saúde. Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008 - Programa Nacional de Vacinação (PNV) Introdução da vacina contra infecções por Vírus do Papiloma Humano. 2008.
79. Direcção-Geral da Saúde. Norma nº 040/2011, de 21 de Dezembro - Programa Nacional de Vacinação 2012. 2011.
80. Ministério da Saúde; INFARMED. Infomed - Base de dados de medicamentos [Online]. 2013 [cited 2013 Maio]. Available from: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
81. Ministério da Saúde; INFARMED. Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamentos para Uso Humano: DCI - Vacina contra o papilomavírus humano (tipos 16, 18). Lisboa: INFARMED; 2007.
82. Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007 March; 206-212.
83. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated

- with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012; 30: 6016– 6019.
84. Rossi PG, Ricciardi A, Cohet C, Palazzo F, Furnari G, Valle S, et al. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health*. 2009; 9(71): 1-9.
 85. Annemans L, Rémy V, Lamure E, Spaepen E, Lamotte M, Muchada J, et al. Economic burden associated with the management of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in Belgium. *J Med Econ*. 2008; 11(1): 135-50.
 86. Brown R, Breugelmans J, Theodoratou D, Bénard S. Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(4): 663–670.
 87. Arveux P, Bénard S, Bouée S, Lafuma A, Martin L, Cravello L, et al. Coût de la prise en charge du cancer invasif du col de l'utérus en France. *Bull Cancer*. 2007; 94(2): 219-24.
 88. Pereira J, Barbosa C, Mateus C, Standaert B. Cost-effectiveness Analysis of an HPV-16/18 Prophylactic Cervical Cancer Vaccine in a Setting of Existing Screening in Portugal: Results from a Mathematical Model. *Value in Health*. 2008; 11(3): A63.
 89. Santana R, Lopes S, Costa C. Human Papilomavirus Disease Burden in Portugal (EUROGIN - HPV Associated Diseases and Cancer: From Reality now to the Future; Lisbon, Portugal; 2011 May 8-11).
 90. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Health at a Glance Europe 2012*; 2012.
 91. Drummond MF. *An Introduction to Health Economics* York (UK): Brookwood Medical Publications; 1995.
 92. Pereira J, Barbosa C. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. In Pereira J. *Farmacoeconomia: Princípios e Métodos*. Espanha: Wolters Kluwer; 2009. p. 7-20.
 93. Simões J, Barros PP, Pereira J. (coord.). *A Sustentabilidade Financeira do Serviço Nacional de Saúde* Lisboa: Ministério da Saúde; 2008.
 94. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
 95. Ferreira LNN. Avaliação Económica no Sector da saúde. *Journal dos Algarves*; 13: 42-49.
 96. Pinto MM, Ramos F, Pereira J. Health technology assessment in Portugal. *International Journal of Techonology Assessment in Health Care*. 2000; 16: 520-531.
 97. Goldie SJ. Health economics and cervical cancer prevention: a global perspective. *Virus Research*. 2002; 89: 301-309.

98. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. ISPOR. Pharmacoeconomic Guidelines Around The World [Online]. 2013 [cited 2013 Abril]. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp>.
99. Silva EA, Pinto CG, Sampaio C, Pereira JA, Drummond M, Trindade R. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica dos Medicamentos. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed; 1998.
100. Furtado T, Mateus C. Análise de Custo-Efetividade. In Pereira J. Farmacoeconomia: Princípios e Métodos. Espanha: Wolters Kluwer; 2009. p. 33-43.
101. Sloan FA. , editor. Valuing Health Care - Costs, Banefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
102. Paquete AT, Pinto CG, Cruz Jp. Utilidades e qualidade de vida. In Pereira J. Farmacoeconomia: Princípios e Métodos. Espanha: Wolters Kluwer; 2009. p. 45-56.
103. Aguiar P. Guia Prático Climepsi de Estatística em Investigação Epidemiológica: SPSS. Lisboa: Climepsi Editores; 2007.
104. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Epidemiologia básica. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.
105. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. Vaccine. 2006; 24S3: 164–170.
106. Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: Considerations of screening and vaccination strategies. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2006; 94S: 95-105.
107. Mateus C. Medição e valorização de custos. In Pereira J. Farmacoeconomia: Princípios e Métodos. Espanha: Wolters Kluwer; 2009. p. 21-32.
108. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine. Journal of the National Cancer Institute. 2004 April; 96(8): 604-615.
109. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. BMJ. 2008.
110. Suárez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S, et al. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: A multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. Vaccine. 2008; 26S: F29–F45.
111. Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C, Anonychuk A, et al. Comparison

- of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine*. 2008; 26S: 16–28.
112. Dasbach E, Insinga R, Elbasha E. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG*. 2008; 115: 947–956.
 113. Szucs T, Largeron N, Dedes K, Rafia R, Benard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin*. 2008 May; 24(5):1473-1483.
 114. Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJLM, Berkhof J, Wang KL, et al. Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: A multi-regional health economic analysis. *Vaccine*. 2008; 26S: F46–F58.
 115. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. A Multi-Type HPV Transmission Model. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2008; 70: 2126–2176.
 116. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009.
 117. Mennini FS, Rossi PG, Palazzo F, Largeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecologic Oncology*. 2009; 112: 370–376.
 118. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. 2009; 27: 5133–5141.
 119. Kim JJ, Ortendahl J, Goldie SJ. Cost-Effectiveness of HPV Vaccination and Cervical Cancer Screening in Women over Age 30 in the United States. *Ann Intern Med*. 2009 October; 151(8): 538–545.
 120. Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, et al. Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: Adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. *Vaccine*. 2009; 27: 4776–4783.
 121. Oddsson K, Johannsson J, Asgeirsdottir T, Gudnason T. Cost-effectiveness of human papilloma virus vaccination in Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(12):1411-1416.
 122. Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, Kriekinge GV, Demarteau N. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health*. 2009.
 123. Kok IMCM, Ballegooijen M, Habbema JDF. Cost-Effectiveness Analysis of Human

- Papillomavirus Vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 1083 – 1092.
124. Dasbach E, Nagy L, Brandtmüller A, Elbasha E. The cost effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in Hungary. *Journal of Medical Economics.* 2010; 13(1): 110–118.
 125. Diaz M, Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *European Journal of Cancer.* 2010; 46: 2973-2985.
 126. La Torre G, Waure C, Chiaradia G, Mannoccia A, Giuseppe La Torrea bCdW, Chiaradia G, et al. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix® in Italy. *Vaccine.* 2010; 28: 3379–3384.
 127. Goldie SJ, Daniels N. Model-Based Analyses to Compare Health and Economic Outcomes of Cancer Control: Inclusion of Disparities. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1373–1386.
 128. Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health.* 2011; 56: 153–162.
 129. Armstrong EP. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16(3): 217-30.
 130. Insinga R, Glass A, Rush B. Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. Abstract presented at 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Vancouver, Canada; 2005 April 30 - May 6.
 131. Myers E, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analog scale versus time trade-off elicitation. (Twenty-First International Papillomavirus Conference; México City, México; 2004 February 20 - 27)..
 132. WHO/ ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer 2011. HPV prevalence estimates - Invasive Cervical cancer - HPV type distribution (Country/Regions). [Online]. 2011 [cited 2013 Junho]. Available from:
[http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Cervical%20cancer%20by%20histology HPV%20type%20distribution&iso=XES&title=Module%201:%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Invasive%20Cervical%20cancer%20-%20HPV%20type%20distribution%20\(Country/Regions\).](http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Cervical%20cancer%20by%20histology HPV%20type%20distribution&iso=XES&title=Module%201:%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Invasive%20Cervical%20cancer%20-%20HPV%20type%20distribution%20(Country/Regions).)
 133. Melnikow J, Nuovo J, Willan A, Chan B, Howell L. Natural history of cervical squamous

- intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998 October; 92: 727-35.
134. World Health Organization. Life tables for WHO member states (2009) [Online]. 2011 [cited 2013 Junho]. Available from:
<http://apps.who.int/gho/data/view.main.61310?lang=en>.
135. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Cervix uteri - Estimated prevalence, adult population [Online]. 2010 [cited 2013 Junho]. Available from:
http://globocan.iarc.fr/summary_table_site_prev.asp?selection=4152&title=Cervix+uteri&sex=2&europe=4&window=1&sort=15&submit=%A0Execute%A0.

ANEXOS

Anexo 1 – Resumo dos Estudos de Avaliação Económica

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Económica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos		Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI	
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos					Benefícios
										Não médicos	Médicos							
Goldie <i>et al.</i> , 2004 (108)	EUA	2002	X			X			16 18		X		3,0%	3,0%	QALY; Risco de CCU	60.000\$/ QALY	20.600 - 33.700€/ QALY	Hipóteses alternativas relativas aos padrões subjacentes do rastreio do CCU; Duração da eficácia da vacina; História natural da infeção em mulheres > 30 anos.
Jit, Choi e Edmunds, 2008 (109)	RU	2006/ 2007	X				X		6 11 16 18		X		3,5%	3,5%	QALY; Redução da incidência de CCU; Redução da incidência de condilomas genitais	20.000 - 30.000€/ QALY	22.500€/ QALY	Duração da proteção da vacina; Duração da imunidade natural após infeção.

Quadro A1.1 – Resumo dos estudos de avaliação económica

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Económica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
Suárez <i>et al.</i> , 2008 (110)	Finlândia Irlanda Polónia	2006	X			X			16 18		X		3% - 3,5%	1,5% - 3,5%	QALY; LY; Casos de CCU evitados; Mortes por CCU evitadas	1 a 3 vezes o PIB <i>per capita</i>	Finlândia: 18.431€/QALY; Irlanda: 24.799€/QALY; Polónia: 66.687zł/QALY	Taxa de atualização
Debicki <i>et al.</i> , 2008 (111)	Itália Canadá RU	2006			X	X			16 18 31 45		X		3% - 3,5%	3% - 3,5%	QALY; LY	N/A	Itália: 39.417€/LY 31.791€/QALY Canadá: 31.817\$/LY 22.532\$/QALY RU: 21.962£/LY 18.037£/QALY	Taxa de atualização

Quadro A1.2 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Económica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
Dasbach, Insinga e Elbasha, 2008 (112)	RU	2006	X			X			6 11 16 18		X		3,5%	3,5%	QALY; Casos de CCU reduzidos; Lesões CIN1 e CIN2/3 reduzidas; Condilomas genitais reduzidos	30.000£/ QALY	5.890£/ QALY	Duração da proteção da vacina; Valor das utilidades
Szucs, Largeron, Dedes, Rafia e Benard, 2008 (113)	Suíça				X	X			6 11 16 18		X		3,0%	1,5%	LY, QALY; Casos e mortes por CCU evitados; Lesões CIN1, CIN2 e CIN3 evitadas; Condilomas genitais evitados	50.000€/ QALY	45.008 CHF/LYG; 26.005 CHF/QALY	Necessidade de reforço; Taxa de atualização

Quadro A1.3 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Económica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
Rogoza <i>et al.</i> , 2008 (114)	Canadá Holanda RU EUA	2006			X	X			16 18	X	X	X	3% - 4%	1,5% - 3,5%	QALY; LY; Anormalidade s citológicas evitadas; Lesões CIN tratadas evitadas; Casos e mortes por CCU evitados	Canadá: 20.000 - 100.000 CA\$/QALY Holanda: 20.000€/QALY RU: 20.000 - 30.000€/QALY EUA: 50.000 - 100.000\$/QALY	Canadá: 22.532CA\$/QALY; 31.817CA\$/LY Holanda: 18.472€/QALY; 22.672€/LY RU: 18.037€/QALY; 21.962€/LY EUA: 7.828\$/QALY; 11.156\$/LY	Aumento dos custos dos testes diagnósticos e de rastreio; Aumento da <i>compliance</i> do rastreio; Redução da qualidade do teste de rastreio.
Elbasha, Dasbach e Insinga, 2008 (115)	EUA	2005	X			X			6 11 16 18		X		N/A	N/A	QALY	50.000\$/QALY	4.666\$/QALY	Duração da proteção e cobertura da vacinação.
Kim e Goldie, 2009 (116)	EUA	2006	X			X			16 18	X	X		3,0%	3,0%	QALY	50.000-100.000\$/QALY	40.310\$/QALY	Duração da proteção da vacina.

Quadro A1.4 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Econômica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
Mennini, Rossi, Palazzo e Largeron, 2009 (117)	Itália				X	X			6 11 16 18		X		3,0%	1,5%	LYG; QALY; Casos e mortes por CCU evitadas; Lesões CIN1, CIN2 e CIN3 evitadas; Condilomas genitais evitados; Citologias anormais evitadas	50.000€/QALY	12.303€/LYG; 9.569€/QALY	Taxa de atualização; Duração da eficácia da vacina.
Zechmeister, Freiesleben de Blasio, Garnett, Neilson e Siebert, 2009 (118)	Áustria	2007		X		X			16 18		X	X	5,0%	5,0%	LYG	50.000€/LYG	64.000€/LYG; 50.000€/LYG	Preço da vacina; Taxa de atualização; Horizonte temporal da análise.
Kim, Ortendahl e Goldie, 2009 (119)	EUA	2006	X			X			16 18	X	X		3,0%	3,0%	QALY	50.000 - 100.000\$/QALY	116.950\$/QALY - 381.590\$/QALY	Eficácia da vacina; Duração da proteção da vacina.
Rogoza <i>et al.</i> , 2009 (120)	Holanda	2008			X	X			16 18 31 45 52	X	X	X	4,0%	1,5%	LYG; QALY	30.000€/QALY ou LYG	22.700€/LYG; 18.500€/QALY	Preço da vacina; Taxa de atualização; Duração da proteção da vacina.

Quadro A1.5 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Económica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
Oddsson, Johannsson, Asgeirsdottir e Gudnason, 2009 (121)	Islândia	2006	X				X		16 18		X		3,0%	N/A	QALY; Casos de CCU evitados; Mortes por CCU evitadas	Considerou o <i>threshold</i> utilizado no <u>Canadá</u> e no <u>RU</u> (40.000 CA\$/QALY; 20.000-30.000£/ QALY)	1.8547€/ QALY	Taxa de atualização; Preço da vacina; Reforço da vacinação.
Anonychuk, Bauch, Merid, Krieking e Demarteau 2009 (122)	Canadá	2006	X			X			16 18		X		3,0%	3,0%	QALY; Casos de CCU evitados; Mortes por CCU evitadas	37.000\$/ QALY	18.672\$/ QALY (tendo em considera-ção a proteção cruzada e a imunidade de grupo); 31.687\$/ QALY (não consideran-do a proteção cruzada e a imunidade de grupo)	Duração da proteção da vacina; Taxa de atualização; Correlação entre a probabilidade de rastreio e a probabilidade de vacinação.

Quadro A1.6 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Econômica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
Kok, Ballegooijen e Habbema, 2009 (123)	Holanda				X	X			16 18	X	X		3,0%	3,0%	QALY; LY; Lesões CIN2/3 evitadas; Casos de CCU evitados; Mortes por CCU evitadas	20.000 - 50.000€ QALY	53.500€/QALY; 59.700€/LYG	Eficácia da vacina; Incidência de CCU; Preço da vacina; Taxa de atualização
Dasbach, Nagy, Brandtmüller e Elbasha, 2010 (124)	Hungria		X				X		6 11 16 18		X		5,0%	5,0%	QALY; Casos de CCU evitados; Lesões CIN1 evitadas; Lesões CIN2/3 evitadas; Condilomas genitais evitados	12.098 - 36.294€/QALY (1 a 3 vezes o PIB <i>per capita</i>)	9.577€/QALY	Duração da proteção da vacina limitada a 10 anos, custo da vacina 20% superior e reduzido impacto na qualidade de vida (cenário pessimista adotado pelos autores).
Diaz <i>et al.</i> , 2010 (125)	Espanha	2005		X		X		X	16 18	X	X		N/A	N/A	YLS	23.000 - 60.000€/YLS	16.069\$/YLS; 43.390€/YLS	Preço da vacina; Baixa cobertura da vacinação ou do rastreio; Redução da média da duração da imunidade da vacina.

Quadro A1.7 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Autor/Ano de Publicação	País	Ano de Análise	Tipo de Avaliação Económica			Alternativas Comparadas			Tipos de HPV analisados	Medição de Custos			Taxa de Atualização		Medição de Consequências	Threshold	Resultados (RCEI)	Parâmetros com maior impacto no RCEI
			ACU	ACE	ACU + ACE	Vacinação + rastreio vs rastreio	Vacinação vs nenhuma intervenção	Rastreio vs nenhuma intervenção		Custos Diretos		Custos Indiretos	Custos	Benefícios				
										Não médicos	Médicos							
La Torre, Waure, Chiaradia, Mannocci, Capri e Ricciardi, 2010 (126)	Itália				X	X			16 18		X		3,0%	3,0%	QALY; LYG; Casos e mortes por CCU evitadas	40.000 - 45.000€/ QALY	22.055€/ QALY; 29.011€/ LYG	Taxa de atualização; Idade de vacinação.
Goldie e Daniels, 2011 (127)	EUA	2008		X		X			16 18	N/A			N/A	N/A	YLS; Redução da incidência de CCU	50.000 - 75.000\$/ YLS	26.500\$/ YLS	N/A
Demarteau, Detournay, Tehard, El Hasnaoui e Standaert, 2011 (128)	França	2007	X			X			16 18	X	X		3,0%	1,5%	QALY; LY; Casos de CCU evitados; Mortes por CCU evitadas	50.000€/ QALY	9.706€/ QALY	Taxa de atualização; Parâmetros relacionados com a história de doença.

Quadro A1.8 – Resumo dos estudos de avaliação económica (continuação)

Anexo 2 – Características do Teste Papanicolau

CIN1Onc detetado	
Sensibilidade	0.58
Especificidade	0.69
CIN2/3 detetado	
Sensibilidade	0.61
Especificidade	0.65

Quadro A2.1 – Características do teste papanicolau

Anexo 3 – Custos

- **Rastreio e testes diagnósticos** – os custos do rastreio podem ser divididos em 4 categorias, de acordo com o diagnóstico:
 - Indivíduos sem a doença que fazem o rastreio regular – teste de papanicolau + teste de confirmação + proporção de resultados falsos positivos;
 - Indivíduos com a doença não detetada no rastreio – teste de papanicolau + proporção de falsos negativos;
 - Indivíduos detetados com CIN1HR, CIN2 ou CIN3 recentemente – teste de papanicolau + teste de confirmação + tratamento específico durante o ano de deteção.
- **Tratamento das lesões CIN** – o cálculo dos custos do tratamento das lesões CIN inclui a prática médica do tratamento das lesões CIN a partir do ano de deteção das mesmas.
- **Tratamento do Cancro** – o custo anual do tratamento do cancro é baseado nos custos dos 4 estadios de cancro. Estes custos são baseados na proporção de sujeitos em cada estadio do cancro na população tratado por CCU bem como na proporção de sujeitos detetados. Esta abordagem resulta num custo médio global ponderado para o tratamento do cancro.

Intervenção	Item	Custo	Sub-item
Rastreio e tratamento da CIN no primeiro ano de detecção	Rastreio regular + Papanicolau negativo	130,69 €	Custo do teste papanicolau, incluindo esfregaços falsos positivos.
	Rastreio regular + Papanicolau positivo	141,47€	Custo do teste papanicolau positivo, incluindo falsos positivos mais colposcopia/biópsia.
	Tratamento da CIN1 detetada	2.198,97€	Inclui custos dos testes papanicolau e HPV, colposcopia/biópsia e tratamento de 1 ano.
	Tratamento da CIN2/3 detetada	3.866,33€	Inclui custos dos testes papanicolau e HPV, colposcopia/biópsia e tratamento de 1 ano.
Tratamento da CIN no ano seguinte à detecção	Tratamento para CIN1 detetada	412,28€	Teste de seguimento (papanicolau) + tratamento no ano seguinte à detecção de lesões CIN1.
	Tratamento para CIN2/3 detetada	364,74€	Teste de seguimento (papanicolau) + tratamento no ano seguinte à detecção de lesões CIN2/3.
Tratamento do cancro	Tratamento do cancro nos estadios I-IV	2.486,48€	Custo médio anual do tratamento por mulher, corrigido pela proporção de mulheres em cada estadio (FIGO) e acrescido em 20%. Inclui custos das consultas em ambulatório, urgências, meios complementares de diagnóstico e terapêutica, sessões de hospital de dia e episódios de internamento.
Vacina contra o HPV 16 e 18	Custo de 1 curso de vacinação	3 x 27,17€	
	Custo do reforço	27,17€	

Quadro A3.1 – Custos

Anexo 4 – Utilidades

Utilidades	Valor
Sem infeção por HPV	1,0
HPV	1,0
CIN1	1,0
CIN1 detetada	0,9872
CIN2/3	1,0
CIN2/3 detetada	0,9872
Cancro	0,727
Cancro curado	0,938
Morte por todas as causas	0
Morte por CCU	0

Quadro A4.1 – Resumo das utilidades

Anexo 5 – Probabilidades de Transição

Variáveis	Valores	Referências
Estadio: HPVOnC		
HPVOnC para NoHPV	Varia com a idade	Variável dependente da idade. Idades inferiores a 24 anos: 0.505; idades entre os 25 e 29 anos: 0.445; idades superiores a 30 anos: 0,196 (88).
HPVOnC para CIN1	0,05	Progressão espontânea de HPVOnC para CIN1: 0,15 após 36 meses e 0,21 após 60 meses (88).
HPVOnC para CIN2/3	0	Progressão espontânea no espaço de 1 ano; assumindo-se que seja de valor 0, i.e. são necessários pelo menos 2 anos para desenvolver CIN2/3 (88).
Estadio: CIN1 e CIN1 detetado		
CIN1 detetado	0,58	Pap sensibilidade do rastreio para CIN1 (88).
CIN1OnC para Cura	0,5	Regressão anual natural de CIN1 para NoHPV (88).
CIN1OnC para CIN23	0,12	Progressão espontânea de CIN1OnC para CIN2/3 no espaço de 1 ano: (6,6% em 6 meses e 20,8% em 24 meses, 12% quando ajustado para 12 meses) (88).
Estadio: CIN2/3, persistente CIN23 e CIN2/3 detetado		
CIN2/3 para Cura	0,267	Regressão espontânea de CIN2/3 para NoHPV no espaço de 1 ano (88).
CIN2/3 para CIN1OnC	0	Regressão espontânea de CIN2/3 para CIN1 no espaço de 1 ano; assume-se que seja 0 pois todos os doentes curados passam para NoHPV (88).
CIN2/3 detetado	0,61	Pap sensibilidade do rastreio para CIN2/3 (88).
CIN2/3 para cancro	0,128	Progressão espontânea de CIN2/3 para cancro (6,8% aos 6 meses; 23,4% aos 24 meses) (133).
CIN2/3 persistente para cancro	Varia com a idade	Variável dependente da idade. Assume-se 0,004 de incremento anual dos 20 aos 40 anos e 0,0004 a partir dos 40 anos (88).

Quadro A5.1 – Probabilidades de transição gerais

Parâmetro	Valor	Referências
Taxa de infecção por HPV	Incidência anual do HPV	Calculado com base na prevalência de HPV Onc por idade (88).
Taxas de Mortalidade	Taxa de mortalidade geral	OMS 2009 (134).
CIN1Onc detetadas para tratamento	28% de CIN1Onc detetadas que são sujeitas a tratamento	Opinião especializada (17).
CIN1 tratadas com sucesso	95% de eficácia do tratamento do CIN1 (doentes que retornam ao estado normal (sem HPV) a seguir ao tratamento)	Opinião especializada (17).
CIN2/3Onc detetadas para tratamento	96% de CIN2/3Onc detetadas que são sujeitas a tratamento	Opinião especializada (17).
CIN 2/ 3 tratadas com sucesso	95% eficácia do tratamento de CIN2/3 (doentes que retornam ao estado Normal (sem HPV) a seguir ao tratamento)	Opinião especializada (17).
Mortalidade dos doentes com CCU	Mortalidade dos doentes com CCU por idade	Mortalidade dos doentes com ICC = mortalidade natural + mortalidade adicional. 65% sobrevivência após 5 anos => 35% mortalidade aos 5 anos => 8,17% por ano (valor utilizado como mortalidade adicional) (135).
Cancro Curado	0,1908	Baseado na sobrevivência aos 5 anos => 19,08% por ano.

Quadro A5.2 – Probabilidades de transição específicas para Portugal

Anexo 6 – Análise de Sensibilidade Univariada

Variáveis Gerais	Valores	Diferença de Custos (€)	Diferença de QALY	RCEI (€/QALY)	Idade limite RCEI custo-efetivo
Taxa atualização (custo/efeito)	5%/5%	6.727.157	387	17.381	39 anos
	5%/0%	6.727.157	2.158	3.117	54 anos
Percentagem de HPV 16 e 18 no CCU	70%	5.765.728	823	7.006	46 anos
	77,4%	5.678.652	902	6.296	47 anos
Percentagem de HPV 16 e 18 nas lesões CIN2/3	52%	5.713.132	740	7.723	45 anos
	60%	5.629.966	740	7.611	45 anos
Desutilidades:					
CIN1	0,01024	5.854.512	739	7.918	45 anos
	0,01536	5.854.512	740	7.910	45 anos
CIN2/3	0,01024	5.854.512	740	7.916	45 anos
	0,01536	5.854.512	740	7.912	45 anos
Cancro	0,2184	5.854.512	704	8.311	44 anos
	0,3276	5.854.512	775	7.553	45 anos
Cancro tratado	0,0496	5.854.512	722	8.111	45 anos
	0,0744	5.854.512	758	7.726	45 anos
Tratamento do Cancro	9.477€	1.697.044	740	2.294	48 anos

Quadro A6.1 – Resultados da análise de sensibilidade univariada das variáveis gerais do modelo

Variáveis relacionadas com o rastreio	Valores	Diferença de Custos (€)	Diferença de QALY	RCEI (€/QALY)	Idade limite RCEI custo-efetivo
Idade de início do rastreio	30 anos	5.851.627	740	7.906	45 anos
Idade de fim do rastreio	60 anos	5.869.330	742	7.906	45 anos
Frequência na repetição do rastreio	5 anos	5.895.648	750	7.858	45 anos
Proporção de rastreio sistemático vs rastreio oportunístico	6,4%/32%	5.909.375	781	7.569	45 anos
	9,6%/48%	5.799.649	699	8.299	45 anos
Proporção de rastreio oportunístico vs sem rastreio	32%/62,4%	5.920.785	787	7.525	45 anos
Qualidade do rastreio:					
Sensibilidade Pap CIN1	46%	5.942.376	745	7.973	45 anos
	70%	5.766.988	734	7.855	45 anos
Sensibilidade Pap CIN2/3	49%	5.865.623	759	7.732	45 anos
	73%	5.840.617	724	8.072	45 anos

Quadro A6.2 – Resultados da análise de sensibilidade univariada das variáveis relacionadas com o rastreio

Variáveis relacionadas com a vacinação	Valores	Diferença de Custos (€)	Diferença de QALY	RCEI (€/QALY)	Idade limite RCEI custo-efetivo
Eficácia da vacina	Intervalo de 70-100%	6.080.170	602	10.098	43 anos
		5.720.378	820	6.978	46 anos
Proteção cruzada contra outros HR-HPV (que não o 16 e o 18)	37,8%	5.925.183	712	8.321	44 anos
	56,8%	5.783.365	768	7.534	45 anos
<i>Waning</i> (enfraquecimento)	Enfraquecimento após 15 anos com 1 reforço	6.121.659	659	9.287	44 anos
Custo da vacina por administração	65,24 €	4.226.672	740	5.714	48 anos

Quadro A6.3 – Resultados da análise de sensibilidade univariada das variáveis relacionadas com a vacinação